

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein



***Epstein-Barr-Virus Status bei Neudiagnose einer chronisch
entzündlichen Darmerkrankung im Kindes- und Jugendalter
und Serokonversion im Verlauf***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jennifer Bachmann

aus

Montevideo

Jahr

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sibylle Koletzko

Mitberichterstatter: PD Dr. Astrid Konrad-Zerna
Prof. Dr. Andreas Eigler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. Eberhard Lurz

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung:	5
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	12
1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	12
1.1.1 Epidemiologie	12
1.1.2 Pathogenese	14
1.1.3 Colitis Ulcerosa	17
1.1.4 Morbus Crohn.....	18
1.1.5 Therapieansätze.....	20
1.2 Das Epstein-Barr-Virus.....	24
1.2.1 Allgemeine Angaben	24
1.2.2 Epidemiologie	24
1.2.3 EBV-Primärinfektion	25
1.2.4 EBV latente Infektion	25
1.2.5 Die EBV-Serologie	27
1.2.6 EBV-assoziierte maligne Erkrankungen	28
1.3 CED und EBV-Infektion	29
1.3.1 Lymphoproliferative Erkrankungen.....	29
1.3.2 Hämophagozytische Lymphohistiozytose	30
2. Fragestellung und Zielsetzung	32
3. Material und Methoden	33
3.1 Patientenkollektiv	33
3.2 EBV-Serologie.....	34
3.3 EBV PCR Testung.....	35
3.4 Statistische Auswertung	35
3.5 Datenschutz	36
3.6 Ethikvotum.....	36
4. Ergebnisse	37
4.1 EBV-Status zu einem beliebigen Zeitpunkt	38
4.2 EBV-Status bei CED Erstdiagnose	42
4.3 EBV-Status im Verlauf.....	46
4.3.1 Fallberichte von Patienten mit symptomatischer EBV-Primärinfektion	50
4.3.2 Fallberichte von Patienten mit Malignomen	51
5. Diskussion	53
5.1 Stärken und Schwächen dieser Studie	53

5.2	Vergleich der EBV-Prävalenz mit anderen Kohorten	54
5.3	EBV-assoziierte Komplikationen	56
5.4	Implikationen für die Therapieentscheidung.....	58
	Literaturverzeichnis.....	60
	Anhang:	68
	Danksagung	83
	Affidavit	84
	Publikationsliste	85

Zusammenfassung:

Theoretischer Hintergrund: Die Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist über die letzten Jahrzehnte rasant gestiegen, vor allem unter Kindern und Jugendlichen. Zur Remissionserhaltung werden oft über längeren Zeitraum oder gar lebenslang immunsuppressive Therapien benötigt. Für einige dieser Therapien, insbesondere Thiopurine, wurde ein höheres Risiko für die Entwicklung von Malignomen und Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) beschrieben, vor allem in Assoziation mit einer Primärinfektion mit dem Epstein-Barr Virus (EBV). Die Prävalenz von EBV steigt mit dem Alter und liegt bei Erwachsenen bei über 90%. Anders ist es in der pädiatrischen Bevölkerung, bei Kindern unter 5 Jahren in Industrienationen beträgt die Durchseuchungsrate nur ca. 20-25%. Zudem wurde über die letzten Jahre ein signifikanter Rückgang der altersspezifischen Prävalenz von EBV beobachtet. Da EBV-naive Kinder und Jugendliche einem höheren Risiko ausgesetzt sind klinisch relevante EBV-Infektionen oder damit verbundene Morbiditäten zu entwickeln, war das Ziel dieser Studie die Bestimmung der EBV Seroprävalenz zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose, die Serokonversion im Verlauf und das Auftreten von EBV-assoziierten Komplikationen.

Material und Methoden: Es handelt sich um eine nicht interventionelle Kohortenstudie (Beobachtungsstudie), mit einem retrospektiven und einem prospektiven Teil. Alle Kinder und Jugendliche mit Diagnose einer CED, die im Zeitraum von 2003 - 2019 in der kindergastroenterologischen Abteilung des Dr. von Haunerschen Kinderspitals diagnostiziert beziehungsweise betreut wurden, wurden in die zu untersuchende Kohorte eingeschlossen. EBV-Status sowie weitere Patienteneigenschaften (Geschlecht, Diagnose, Alter, Therapien und Vorliegen einer malignen Erkrankung oder HLH) wurden retrospektiv von den Krankenakten der Patienten erhoben. Bei allen EBV-negativen Patienten wurde überprüft, ob eine EBV-Nachuntersuchung vorhanden ist. Patienten ohne verfügbarer EBV-Nachuntersuchung oder Patienten, die seronegativ blieben, wurden in den prospektiven Arm der Studie aufgenommen, um die Serokonversionsrate zu analysieren. Die EBV-Serologie umfasste die Bestimmung von Anti-VCA-IgG, Anti-VCA-IgM, Anti-EA-IgG und Anti-EBNA-IgG und wurde in Blutproben basierend auf der ELISA-Technik im Max von Pettenkofer-Institut analysiert. Bei positivem Anti-

VCA-IgM oder Anti-VCA-IgG wurde die Probe als positive Serologie gewertet. Deskriptive sowie inferenzstatistische Analysen (Chi-Quadrat-Test, Fisher-Test, univariate logistische Analyse) wurden unter Verwendung des Programms SAS (Statistical Analysis Software 9.4, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. P-Werte von $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Über Patienten mit EBV Primärinfektion, die Anzeichen einer HLH aufwiesen oder die während der Nachbeobachtungszeit ein Malignom entwickelten wurde ausführlich berichtet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 402 CED Patienten identifiziert, von denen sich 207 (51,5%) zu einem beliebigen Zeitpunkt zu einem EBV-Test unterzogen hatten. Bei 194 Kindern und Jugendlichen (48,3%) wurde eine EBV-Serologie zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose durchgeführt, von denen 102 (52,6%) mit einem mittleren Alter von 11,3 Jahren eine positive EBV-Serologie aufwiesen. Alle zeigten eine typische Serologie einer bereits durchgemachten Infektion (positives Anti-VCA-IgG und negative Anti-VCA-IgM und Anti-EA-IgG). Der EBV-Status war weder von der CED-Diagnose ($p=0,963$), noch von dem Geschlecht ($p=0,735$) abhängig, einzig das Alter war signifikant unterschiedlich: EBV-negative Patienten waren signifikant jünger (Median 11,5 Jahre; IQR 8,0 - 14,0 Jahre) als EBV-positive Patienten (Median 13 Jahre, IQR 10,0 - 15,0 Jahre, $p=0,005$). Von den 92 Patienten, die zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose eine negative EBV-Serologie vorzeigten, wurden 66 (71,7%) im Verlauf erneut auf EBV getestet. Nach einer mittleren Zeitspanne (SD) von 4,3 (3,0) Jahren zeigten nur 11 Patienten (16,7%) eine EBV-Serokonversion, die nicht mit Alter, Geschlecht oder Diagnose assoziiert war. Eine Tendenz zu einer höheren Serokonversionsrate wurde bei Patienten, die mit Thiopurinen behandelt wurden im Vergleich zu Thiopurin-naiven Patienten, beobachtet (OR 3,71, 95% CI 0,89 - 15,52, $p=0,073$). Von den 11 Patienten mit einer Serokonversion, trat bei drei Kindern, die alle mit Thiopurinen behandelt wurden, eine akute, symptomatische EBV-Primärinfektion auf, zwei davon entwickelten Anzeichen einer HLH. In der gesamten Kohorte traten drei Fälle von Malignomen auf, nur bei einem Patienten mit Hodenkarzinom scheint eine Assoziation mit einer EBV-Infektion möglich.

Schlussfolgerungen: Etwa 50% der Kinder und Jugendlichen mit CED waren bei CED Erstdiagnose EBV-naiv, die Serokonversion im Verlauf war mit 16,7% gering. Ein höheres Alter war der einzige signifikante Risikofaktor für EBV-Positivität. Unsere Studie bestätigt die Bedenken hinsichtlich der Behandlung mit Thiopurinen bei EBV-naiven Kindern und Jugendlichen mit CED, bei denen eine akute EBV-Infektion eine HLH auslösen kann. Unsere Ergebnisse unterstützen das Konzept, den EBV-Status vor Beginn der Erhaltungstherapie zu erheben. Wenn Thiopurine bei EBV-naiven, pädiatrischen Patienten angewendet werden, sollten Eltern und Patienten angewiesen werden, sich bei Symptomen, die auf eine Mononukleose hindeuten, an den zuständigen Arzt zu wenden, um sie im Fall der Bestätigung einer EBV-Infektion engmaschig auf Anzeichen von HLH zu überwachen.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Epidemiologie der CED.	13
Abbildung 1.2: Pathogenese der CED.....	14
Abbildung 1.3: Darstellung der Schleimhautbarriere bei gesundem Darm vs. bei CED.....	16
Abbildung 1.4: Modell für den EBV-Zyklus	26
Abbildung 1.5: Die serologische Antwort auf die EBV-Infektion.	28
Abbildung 4.1: Flow-chart-Diagramm der Studie.....	37
Abbildung 4.2: Box Plot für Alter bei CED Erstdiagnose nach EBV-Status (n=194).	44
Abbildung 4.3: Therapie nach EBV-Status (n=66).....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1: Eigenschaften aller CED Patienten unserer Kohorte (n=402).	39
Tabelle 4.2: Eigenschaften der Patienten mit EBV-Status zu einem beliebigen Zeitpunkt (n=207).	40
Tabelle 4.3: Eigenschaften der Patienten mit MC und CU (n=194).....	41
Tabelle 4.4: Eigenschaften der Patienten mit EBV-Status bei CED Erstdiagnose (n=194).	Fehler! Textmarke nicht definiert.
Tabelle 4.5: Univariate logistische Regressionsanalyse für Faktoren assoziiert mit dem EBV-Status bei CED Erstdiagnose (n=194).	45
Tabelle 4.6: Eigenschaften der Patienten mit EBV-Status im Verlauf (n=66).....	47
Tabelle 4.7: Univariate logistische Regressionsanalyse für Faktoren assoziiert mit den EBV-Status im Verlauf (n=66).....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

5-ASA: 5-Aminosalicylsäure

6-MP: 6-Mercaptopurin

95% CI: 95% Konfidenzintervall

ASCA: anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

CED: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

CED-u: unklassifizierte CED

CGD: Chronische Granulomatose

CRP: C-reaktives Protein

CU: Colitis Ulcerosa

EA: Early antigen

EBV: Epstein-Barr Virus

EBNA: Epstein-Barr nuclear antigen

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

EEN: Exklusive enterale Ernährungstherapie

ESPHGAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

γ GT: Gamma-Glutamyltransferase

HLH: Hämophagozytische Lymphohistiozytose

IBD-U: Inflammatory bowel disease unclassified

IFN: Interferon

Ig: Immunglobulin

IL: Interleukin

IQR: Interquartile range

i.v.: intravenös

LMP: Latent membrane protein

MC: Morbus Crohn

OR: Odds Ratio

pANCA: perinuclear anti-neutrophils cytoplasmatic antibodies

PCR: Polymerasekettenreaktion

PTLD: Posttransplant lymphoproliferative disease

s.c.: subkutan

SD: Standardabweichung

TNF: Tumor Nekrose Faktor

VCA: Viral capsid antigen

VEO-IBD: very early onset inflammatory bowel disease

XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein

1. Einleitung

1.1 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind durch eine chronische Entzündung im Verdauungstrakt mit variabler Ausdehnung charakterisiert und verlaufen schubweise oder kontinuierlich. Die beiden am besten definierten Entitäten einer CED sind der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU). Es gibt eine dritte, seltenere Form, die mit keinen der anderen Formen vereinbar ist und als unklassifizierte CED (CED-u oder auch IBD-U), früher als Colitis indeterminata bezeichnet wird. Eine Sonderform sind seltene monogenetische Formen, die besonders bei früher Manifestation, Konsanguinität der Eltern, Therapieresistenz oder Hinweise auf Immundefekterkrankungen mit anderer Organmanifestation (zum Beispiel Lunge, Haut) differentialdiagnostisch bedacht werden müssen [1], [2].

1.1.1 Epidemiologie

Die ersten Fälle von CED wurden während des 19. Jahrhunderts in Großbritannien und im Norden von Europa beschrieben. Seitdem hat die Inzidenz stetig zugenommen, zunächst in Industrienationen und in den letzten Jahrzehnten zunehmend auch in den sogenannten Schwellenländern [3]–[5].

Die höchste Inzidenz und Prävalenz von CED liegt in Ländern mit westlichem Lebensstil, in Kanada, den USA, Europa und Australien. Ursprünglich wurde ein Nord-Süd-Gefälle beobachtet, doch seit den 1980-er Jahren nimmt dieser Trend deutlich ab, denn hohe Inzidenz- und Prävalenzraten sind auch im Süden Europas und Nordamerikas zu sehen [6]. Mit Zunahme der Industrialisierung und des westlichen Lebensstils in den Schwellenländern hat auch die Inzidenz der CED zugenommen [7], [8]. In ländlichen Gebieten treten CED seltener auf als in städtischen Gebieten [6]. Laut einer Studie von Wittig et al. liegt die Prävalenz von CED bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland bei 64,62/100.000 Einwohner unter 18 Jahren [9].

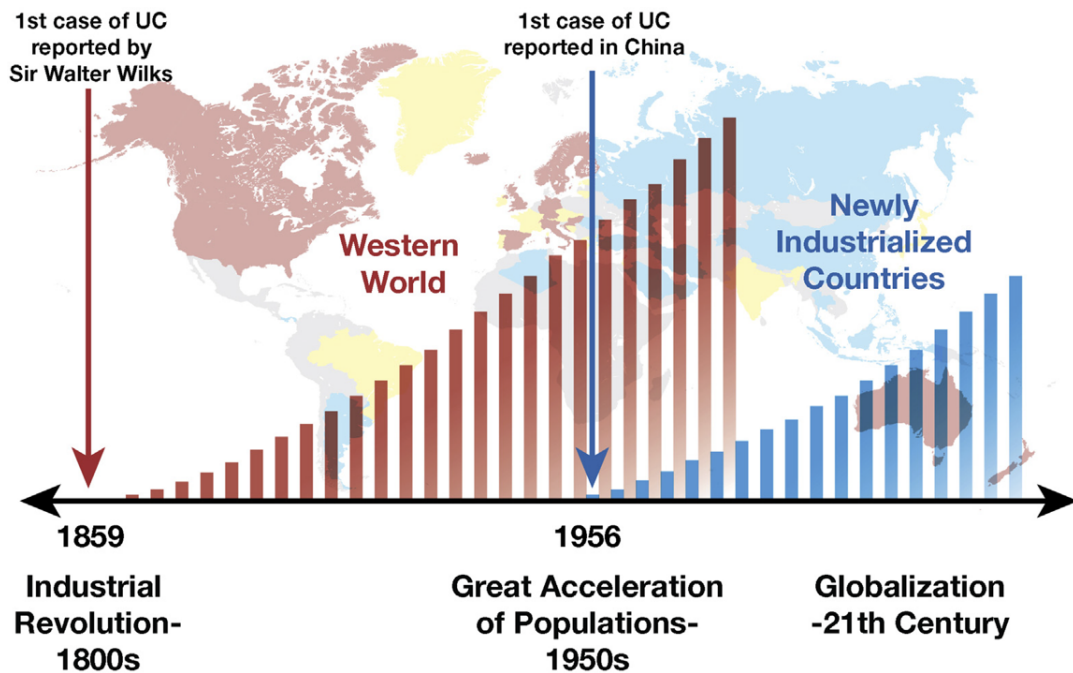


Abbildung 1.1: Epidemiologie der CED. Steigende Inzidenz von CED in Industrienationen ab dem 19. Jahrhundert und in Schwellenländern ab dem 20. Jahrhundert [8].

Eine CED kann in jedem Alter auftreten, doch die höchste altersspezifische Inzidenz liegt für MC im dritten Lebensjahrzehnt, das mediane Erkrankungsalter bei 33 Jahren. Für CU liegt der Gipfel der altersspezifischen Inzidenz bei den 16- bis 25-Jährigen [10], [11]. Bei Kindern nimmt die Inzidenzrate rasant zu [6], [12], laut einer kanadischen Studie vor allem bei Kindern unter 5 Jahren [13]. 19% aller Betroffenen mit MC und 15 - 20% aller mit CU werden im Kindesalter diagnostiziert [10].

Was das Geschlecht betrifft, erkrankten Jungen ca. 1,4-mal häufiger an MC als Mädchen, unabhängig vom Alter. Für CU beträgt das Geschlechterverhältnis allgemein 1:1, wobei in der Altersgruppe 5 bis 15 Jahre mehr Jungen betroffen sind [9]. Kaukasier und Juden erkrankten häufiger an einer CED als andere ethnische Gruppen, jedoch ist eine Tendenz der Zunahme an betroffenen Asiaten und Hispano-Amerikanern zu sehen. Vor allem bei Migranten, die von einem Land mit niedriger CED Prävalenz in ein Land mit hoher Prävalenz übersiedeln, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CED beschrieben, hauptsächlich bei Kindern der ersten Generation [6].

1.1.2 Pathogenese

CED sind komplexe, multifaktorielle Erkrankungen dessen Pathogenese noch zum größten Teil ungeklärt ist [14]. Die Entstehung der Erkrankung wird auf eine gestörte Immunantwort auf das Darmmikrobiom und gegebenenfalls andere Umgebungsfaktoren wie zum Beispiel die Ernährung in genetisch prädisponierten Menschen zurückgeführt [15], [16]. Es wurden bisher weit über 200 verschiedene Gen-loci identifiziert, die mit der Entstehung einer CED assoziiert sind, zum Teil nur mit MC, zum Teil nur mit CU und zum Teil mit beiden Erkrankungen [8]. Jedoch sind all diese loci nur für einen geringen Teil (20-25%) der genetischen Prädisposition der CED verantwortlich [14]. Es muss andere Faktoren geben, zum Beispiel aus der Umwelt wie Ernährungsgewohnheiten, Rauchen, Medikamente wie die Gabe von Antibiotika in der frühen Kindheit, Infektionen, geographische Lage, Stress und psychische Belastung, die bei der Entstehung der Erkrankung eine wichtige Rolle spielen [16]–[19].

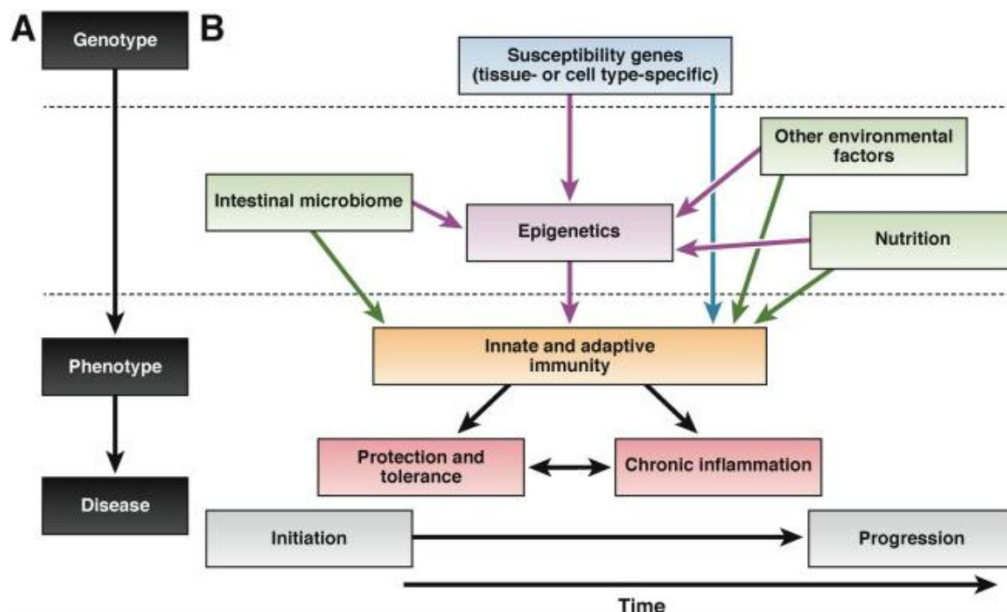


Abbildung 1.2: Pathogenese der CED. Das klassische Paradigma: vom Genotyp zum Phänotyp und zur Entstehung der Erkrankung (A). Epigenetische Faktoren (lila) interagieren mit Genen (blau) und Umweltfaktoren (grün) und haben einen Einfluss auf das Immunsystem (orange) (B) [15].

Neben der genetischen Prädisposition und den Umweltfaktoren, spielt das Darmmikrobiom eine zentrale Rolle im Entstehungsprozess von CED [16]. Es wird geschätzt, dass die

gesamte Anzahl an bakteriellen Zellen in unserem Körper über zehn Mal so hoch ist wie die, der menschlichen Zellen. Mehr als tausend verschiedene Spezies beherbergt der Mensch im Gastrointestinaltrakt [20]. Auch wenn das Mikrobiom nicht bei allen CED Betroffenen einheitlich ist, unterscheidet sich die Komposition des Darmmikrobioms von der gesunder Kontrollen, abhängig auch von der Krankheitsaktivität, im Sinne einer geringeren Diversität so wie einer Verschiebung des Gleichgewichts zwischen kommensalen und potentiell pathogenen Mikroorganismen, was als Dysbiose bezeichnet wird [21]–[23]. Beispielsweise ist der Stamm Firmicutes im Stuhl von Patienten mit MC im Vergleich zu gesunden Individuen häufig proportional reduziert, während Mikroorganismen vom Stamm Proteobacteria vermehrt angetroffen werden [18], [22], [24]. Ebenso wurde beobachtet, dass die Zusammensetzung des Mikrobioms bei CED Patienten stärker fluktuiert als bei gesunden Kontrollen [25], [26]. Änderungen in der Zusammensetzung des Darmmikrobioms führen ebenso zu einer Veränderung des Metaboloms, zum Beispiel ist die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren vermindert. Kurzkettige Fettsäuren verstärken die Funktion der regulatorischen T-Zellen in der Darmschleimhaut, fördern die Immuntoleranz und reduzieren Entzündungen in Mausmodellen für Kolitis und Asthma [24].

Die Tatsache, dass die chronische Darmentzündung zum Teil positiv auf Antibiotika anspricht sowie die Prädisposition der Entzündung an anatomischen Lokalisationen mit fäkaler Stase (terminales Ileum und Rektum) unterstützen die Hypothese, dass das Mikrobiom eine auslösende oder unterhaltende Rolle bei der CED spielt. Mehrere Studien zeigten, dass eine frühe oder wiederholte Gabe von Antibiotika, besonders in den ersten 2-3 Lebensjahren, eine Dysbiose begünstigt und mit einem erhöhten Risiko für eine CED-Manifestation im Kindesalter assoziiert ist [8], [16], [19]. Die bei CED Patienten beobachtete Dysbiose könnte also eine Reaktion einer komplexen Interaktion von verschiedenen Umwelteinflüssen sein, aber auch das Ausmaß der Darmentzündung widerspiegeln [22], [24].

Die Schleimhautbarriere spielt eine zentrale Rolle in der Interaktion zwischen Darm und Mikrobiom. Hauptsächlich besteht die Schleimhautbarriere aus dem Epithel, einer Schicht aus Zellen (Enterozyten, Goblet-Zellen, Paneth-Zellen, intraepitheliale Lymphozyten, dendritische Zellen), die verschiedene Funktionen ausüben und einer darüberliegenden Mukusschicht [20].

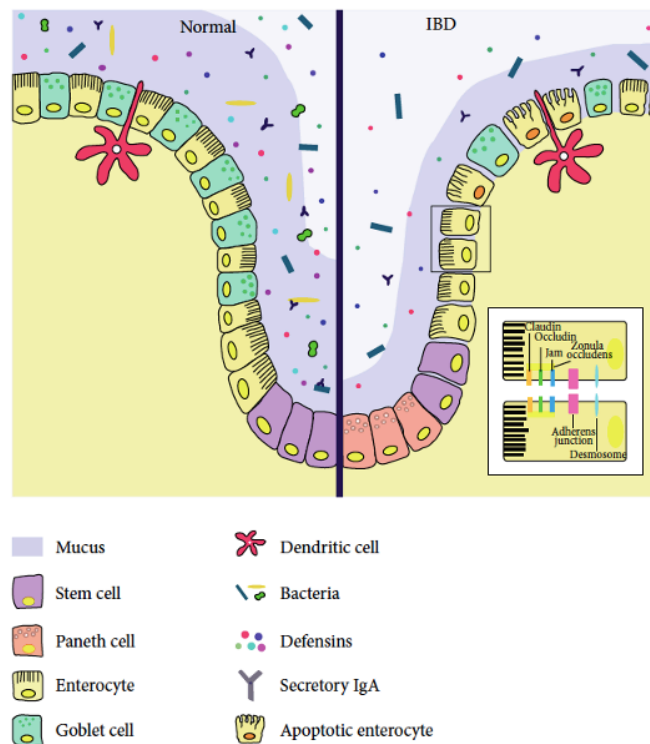


Abbildung 1.3: Darstellung der Schleimhautbarriere bei gesundem Darm (links) und bei CED (rechts) [20].

Die Barrierefunktion entsteht durch einen mechanischen Zusammenhalt dieser Zellen sowie durch die Regulation der parazellulären Permeabilität durch Tight-Junction-Proteine, Adhäsionsmoleküle und Desmosomen [20]. Immunzellen in der entzündlichen Darmschleimhaut von CED Patienten produzieren Entzündungsfaktoren wie Tumor-Nekrose-Faktor-Alpha (TNF-Alpha) und Interferon-Gamma (IFN-Gamma), die zu einer Apoptose und Schwächung der Abwehrfunktion der Epithelzellen und erhöhten Permeabilität der Schleimhaut führen. Genetische Polymorphismen, die die Schleimhautbarriere beeinflussen, gehen mit einer höheren Suszeptibilität für eine CED einher. Eine erhöhte parazelluläre Permeabilität wurde nicht nur bei Patienten mit MC gezeigt, sondern auch bei bis zu 40% gesunder Familienmitglieder (ersten Grades), die ebenso eine Mutation auf dem NOD2/CARD15-Gen auf Chromosom 16 aufwiesen [27]. Dieses und andere mit einer CED assoziierten Gene sind in der Erkennung von Bakterien involviert, sowie in der Modulation der angeborenen und adaptativen Immunität. Die Permeabilitätsstörung führt zu einer höheren Exposition des Darmlumeninhalts und triggert eine proinflammatorische Immunantwort [20],

[28]. Bei einem akuten Entzündungsschub der CED gelangen pathogene Keime vom Darmlumen in die Lamina propria, wo sie als Antigene präsentiert werden und eine Immunantwort auslösen. Es kommt zu einer überschießenden Produktion von proentzündlichen Faktoren (Interleukin-1, Interleukin-6, Interleukin-23, T-Helferzellen17-Signalweg, TNF-alpha), die die Schleimhautbarriere weiter schädigen und die Permeabilität steigern [29]. So kommt es zu einem Teufelskreis von entzündlicher Immunantwort und Dysfunktion der Schleimhautbarriere [30]–[32].

1.1.3 Colitis Ulcerosa

Die klinischen Symptome einer CU sind unspezifisch, am häufigsten treten schleimige oder wässrige, zum Teil blutige Stühle auf [33]. Weitere Symptome sind abdominelle, zum Teil krampfartige Schmerzen (Tenesmen). Bei schwerer Erkrankung treten Gewichtsverlust, Leistungsabfall und Erbrechen auf [34]. Eine zentrale Rolle bei der Diagnosestellung spielt die Koloskopie mit Biopsieentnahmen. Es gibt keine pathognomonischen, mikroskopische oder makroskopische Zeichen für die sichere Diagnose einer CU. Zuverlässige Merkmale sind kontinuierliche Schleimhautentzündung, die im Rektum beginnt und sich in unterschiedlichem Maße nach proximal ausbreitet, ohne Beteiligung des Dünndarms und ohne Granulome in der Histologie [33]. Typische makroskopische Zeichen sind Erythem, Granularität, Fragilität, eitriges Exsudate und Ulcera. Histologische Zeichen von Chronizität sind eine gestörte Kryptenarchitektur und lymphozytäre Infiltrate. Wenn diese Merkmale präsent sind, ist eine CED sehr wahrscheinlich [33], [35]. Wichtige Differentialdiagnosen sind eine infektiöse oder allergische Ursache der Kolitis, eine Vaskulitis und eine primäre Immundefekterkrankung. Bei klinischem Verdacht auf eine CED sollten immer infektiöse Ursachen ausgeschlossen werden. Ein positiver Befund schließt eine CED jedoch nicht aus, da eine gastrointestinale Infektion einen ersten akuten Schub triggern kann. In den Blutuntersuchungen sind oft erhöhte Entzündungszeichen wie ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) oder beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und eine Hypoalbuminämie zu sehen. Den Blutmarkern überlegen ist das fäkale Calprotectin, ein Neutrophilenprotein. Dieser Marker im Stuhl hat bei Erhöhung eine hohe Sensibilität für

Entzündung, kann jedoch eine CED von einer anderen entzündlichen Ursache (z. B. infektiöse Kolitis) nicht unterscheiden [33]. Serologische Untersuchungen können die Diagnose einer CED unterstützen, zum Beispiel treten Perinuclear-anti-neutrophil-cytoplasmatic-Antikörper (pANCA) in bis zu 60-70% der Patienten mit einer CU auf [36]. Die Messung von Leberparametern (Transaminasen, Gamma-Glutamyltransferase (γ GT)) und eine augenärztliche Untersuchung sind bei Erstdiagnose empfohlen, um extraintestinale Manifestationen einer CED wie eine Uveitis oder eine hepatobiliäre Beteiligung im Sinne einer primär sklerosierenden Cholangitis zu erkennen. Bei einer makroskopisch und histologisch typischen CU kann auf eine Bildgebung des Dünndarms verzichtet werden [33]. Die Prognose der CU ist unter anderem von Lokalisation, Ausdehnung, Zeitpunkt der Diagnosestellung, Auftreten von extraintestinalen Manifestationen und der Langzeitbehandlung abhängig [29], [37]–[39]. Bei 60-80% der pädiatrischen Patienten ist die Entzündung im Darm bereits bei Erstdiagnose ausgedehnt (über die linke Flexur hinaus), was mit einem aggressiveren Verlauf assoziiert ist [40]–[42]. Manche Studien haben gezeigt, dass die Rate an Kolektomien nach 10 Jahren bis zu 40% beträgt, wenn sich die Krankheit im Kindes- und Jugendalter manifestiert [43]. Bei langjährigem Verlauf ist das Kolonkarzinomrisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht, eine konsequente, effektive antientzündliche Therapie und regelmäßige Kontrollkoloskopien wirken sich günstig auf die Langzeitprognose aus [29].

1.1.4 Morbus Crohn

Die klassische klinische Triade eines MC besteht aus abdominellen Schmerzen, Diarrhöen und Gewichtsverlust. Bei pädiatrischen Patienten mit MC wird sie jedoch bei Diagnose nur in 25% aller Fälle beobachtet. Weitere häufige Zeichen und Symptome sind eine ungeklärte Anämie, Fieber und Wachstumsverzögerung [33]. Auch extraintestinale Manifestationen wie Augenentzündungen (Episcleritis, Uveitis), unspezifische Arthralgien oder Arthritiden und Hautveränderungen wie Erythema nodosum oder Pyoderma gangraenosum werden häufig berichtet [44]. Bei MC können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts, vom Mund bis zum Anus in unterschiedlicher Kombination betroffen sein. Wie auch bei der Diagnosestellung der CU, spielt bei MC die Endoskopie mit Biopsieentnahmen eine zentrale Rolle. Charakteristisch sind eine

diskontinuierliche Entzündung und der histologische Nachweis von Granulomen und transmuraler Entzündung [10], [33]. Typische makroskopische Zeichen eines MC sind aphthöse Schleimhautläsionen und lineare oder serpentinartige Ulzerationen, primär im Ileum aber auch im Kolon. Ein kopfsteinpflasterartiges Bild, Stenosen oder Strikturen mit prästenotischer Dilatation und eine perianale Beteiligung wie Fisteln, Abszesse und als Spätfolge eine Analkanalstenose sind möglich. Bei Verdacht auf MC ist die Mitbeurteilung des Dünndarms wesentlich. Bei pädiatrischen Patienten ist das Mittel der Wahl die MR-Enterographie, die entzündliche Darmwandveränderungen und Komplikationen wie Fisteln, Abszesse oder Stenosen erkennen kann. Als Alternative kann die Videokapselendoskopie eingesetzt werden, durch die Läsionen in der Schleimhaut wie Aphthen oder Ulzerationen nachgewiesen werden können [33].

Die häufigsten Veränderungen im Blutbild von Patienten mit MC sind eine Anämie und Thrombozytose als Zeichen von Eisenmangel beziehungsweise chronischer Entzündung. Ebenso können andere Mangelerscheinungen (z.B. Zink, Vitamin B12, Vitamin D) auftreten. Hohe Entzündungszeichen (CRP oder BSG) können mit der Krankheitsaktivität korrelieren, sind jedoch nicht spezifisch für MC und haben einen niedrigen negativen prädiktiven Wert [10]. Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA) sind häufiger bei MC Patienten positiv (50-70%) als bei CU Patienten (10-15%) und gesunden Kontrollen (5%). Bei MC sind hohe Antikörper mit einem schweren Verlauf assoziiert [33]. So wie bei der CU korreliert das fäkale Calprotectin mit der Krankheitsaktivität, bei ausschließlichem Dünndarmbefall kann es jedoch negativ sein [10]. Pädiatrische Patienten mit MC haben im Vergleich zu Erwachsenen mit MC ein ähnliches kumulatives Risiko Komplikationen wie Fisteln oder Strikturen zu entwickeln, doch aufgrund des frühzeitigen Beginns ist das Risiko für eine chirurgische Resektion höher [12]. Ein Wachstumsrückstand wird bei größtem Teil der Patienten unter einer effektiven antientzündlichen Therapie aufgeholt. Die meisten Patienten erreichen ein normales Berufs- und Familienleben, jedoch schätzen Patienten mit MC ihre Lebensqualität als eingeschränkter ein als CU Patienten [29].

1.1.5 Therapieansätze

Ziel der Therapie bei Patienten mit CED ist nicht nur die Symptomkontrolle. Das Erreichen einer tiefen Remission hat einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf [12]. Bei MC Patienten sind Wachstum und Wiederherstellung der Knochenqualität, das heißt Knochendichte und Knochengometrie weitere wichtige Therapieziele [45]. Bei der Auswahl der verschiedenen Therapiemöglichkeiten müssen Krankheitsaktivität, Befallsmuster, extraintestinale Manifestationen, Krankheitsverlauf, Vor- und Begleitmedikationen, Wirksamkeit von vorangegangenen Therapieversuchen, Nebenwirkungsprofile und anderweitige Krankheitsmanifestationen, aber auch Komorbiditäten Berücksichtigung finden [11].

1.1.5.1 Colitis ulcerosa

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität und des Ansprechens auf die Therapie wird der PUCAI (pediatric ulcerative colitis activity index) empfohlen [40], [46]. Es handelt sich um einen nicht-invasiven, klinischen Score der zwischen Remission, milder Aktivität, moderater Aktivität und schwerer Aktivität unterscheidet und mit dem endoskopischem Befund gut korreliert [40].

Man kann zwischen Therapien zur Induktion der Remission und Erhaltung der Remission unterscheiden. 5-Aminosalicylsäure (5-ASA) Präparate in ihren verschiedenen Applikationen, vor allem Mesalazin und Sulfasalazin, werden als Therapie der ersten Wahl bei Kindern und Jugendlichen mit einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität sowohl als Induktionstherapie als auch zur Rezidivprophylaxe nach Erreichen der Remission empfohlen [40]. Sie haben ein günstiges Nebenwirkungsprofil [40], [47]. Orale Steroide sind bei mittelschwerer Aktivität mit systemischer Symptomatik zur Induktion der Remission empfohlen, sollten jedoch nicht länger als acht Wochen eingesetzt werden [40], [48].

Bei einem steroidabhängigen Verlauf oder häufigen Schüben (>2 im Jahr) ist der Einsatz von Immunmodulatoren wie Thiopurine empfohlen [40]. Der meist eingesetzte Immunmodulator ist Azathioprin, ein Thiopurin-Analogon, dass zu den zytotoxischen Substanzen gehört. Es ist ein

Prodrug, das durch intrahepatische Aktivierung zu 6-Mercaptopurin (6-MP) umgewandelt wird. 6-MP wird durch weitere Enzyme in 6-Thioguaninnukleotide umgewandelt, interferiert als atypisches Nukleosid mit der DNA-/RNA-Synthese und hemmt somit die Proliferation der T- und B-Lymphozyten [49]. Prospektive pädiatrische Studien haben unter Thiopurine eine steroidfreie Remissionsrate von 49% nach 1 Jahr und 72% nach 2 Jahren gezeigt [40]. Zu den dosisabhängigen Nebenwirkungen gehören Fieber, Pankreatitis, Hautausschlag, Arthralgien, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöen. Zu den dosisunabhängigen Nebenwirkungen zählen Leukopenie, Thrombozytopenie, Infektionen und Hepatitis [40]. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Thiopurine bei CED Patienten, vor allem im Rahmen einer akuten EBV-Infektion mit einer erhöhten Lymphomrate und dem Auftreten einer Hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) assoziiert sind [50]. Sowohl bei aktueller als auch bei früherer Exposition zeigten Thiopurine bereits vor dem Alter von 50 Jahren ein vier- bis fünffach erhöhtes Risiko für ein Nicht-Melanom-Hautkrebs (sogenannter weißer Hautkrebs) [51]. Auf der anderen Seite reduzieren Thiopurine das Risiko einer kolorektalen Neoplasie sowohl bei CU als auch bei MC [12], [52]. Für die Anwendung von Methotrexat als Erhaltungstherapie zeigte eine Metaanalyse bei Erwachsenen mit CU nicht genügend Evidenz. Eine retrospektive Studie bei Kindern mit CU, die kein Ansprechen auf Thiopurine gezeigt hatten, konnte mit Methotrexat bei 72%, 63% und 50% der Patienten nach 3, 6 und 12 Monaten eine Remission erzielt werden [53].

Eine weitere wichtige Medikamentengruppe zur Behandlung einer CU bei Kindern sind Biologika. In erster Linie stehen die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab und Golimumab. Es handelt sich um monoklonale Antikörper, die sich an das proinflammatorische Zytokin TNF-alpha binden und so dessen entzündliche Wirkung blockieren [49]. Infliximab sollte bei chronisch aktiver oder steroid-abhängiger CU, die durch 5-ASA oder Thiopurine nicht kontrolliert werden konnte, in Betracht gezogen werden. Infliximab zeigte gute Effektivität zur Induktion sowie zur Erhaltung der Remission und Heilung der Schleimhaut mit Reduktion der Kolektomieate [40], [54], [55]. Zu Nebenwirkungen der TNF-alpha Inhibitoren gehören akute Infusionsreaktionen, verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen und ein erhöhtes Risiko für schwere oder auch opportunistische Infektionen. Psoriasis-artige Hauterscheinungen sind nicht seltene Nebenwirkungen, die in den meisten Fällen milde ausgeprägt sind und topisch behandelt werden können [56]. In den ersten Auswertungen des Langzeitregisters für pädiatrische CED-Patienten (DEVELOP) wurde gezeigt, dass CED Patienten unter einer Therapie mit Infliximab im

Vergleich zu CED Patienten ohne Biologika kein erhöhtes Risiko für eine maligne Erkrankung oder HLH haben [50]. Adalimumab und Golimumab haben ebenso ein gutes Ansprechen bei pädiatrischen CU Patienten gezeigt und können als Alternative bei Patienten mit Infliximab-Unverträglichkeit oder bei Wirkungsverlust angewandt werden [40].

Zu weiteren Therapiemöglichkeiten gehören die Granulozyten/Monozyten-Apherese sowie die fäkale Mikrobiota Transplantation, um die Effektivität zu prüfen sind jedoch weitere Studien notwendig. Antibiotika sollten nicht routinemäßig zur Induktion oder Erhaltung der Remission angewandt werden. Bei therapierefraktärer CU oder einer Dickdarm-Dysplasie sollte eine elektive Kolektomie in Erwägung gezogen werden [40].

1.1.5.2 Morbus Crohn

Als Therapie der ersten Wahl zur Induktion der Remission wird die exklusive enterale Ernährungstherapie (EEN) mit einer vollwertigen, auf Kuhmilcheiweiß basierenden Formelnahrung für einen Zeitraum von 6-8 Wochen empfohlen. Die Wirksamkeit ist der einer systemischen Corticosteroidtherapie gleichwertig, jedoch ohne die bei pädiatrischen Patienten bekannten Nebenwirkungen auf Knochenqualität, Wachstum und Metabolismus oder die Haut mit oft schwerer und entstellenden Akne während der Pubertät [57]. Durch die Ernährungstherapie wird dagegen nicht nur die Heilung der Schleimhaut erzielt, sondern auch günstige Effekte auf Knochendichte, Muskelmasse und Förderung des Wachstums werden beobachtet [45], [58]. Wenn EEN nicht eingesetzt werden kann oder nach 2-4 Wochen keine Effektivität zeigt, kann zur Remissionsinduktion Prednisolon bei luminal aktivem MC eingesetzt werden [57]. Bei Rezidiv oder bei neudiagnostizierten MC Patienten mit hohem Risiko für einen komplizierten Krankheitsverlauf wird der frühzeitige Einsatz von TNF-alpha-Inhibitoren zur Induktion der Remission oder auch zur Erhaltungstherapie nach Remissionsinduktion mit EEN empfohlen [57]. Weitere Optionen zur Erhaltungstherapie für pädiatrische MC Patienten sind die Immunmodulatoren Thiopurine (Azathioprin oder 6-Mercaptopurin) oder Methotrexat [57]. Der Wirkungsmechanismus sowie die relevantesten Nebenwirkungen und assoziierten Komplikationen der Thiopurine wurden schon beschrieben.

Methotrexat als Immunmodulator kann als erste Wahl oder als Komedikation zur Risikominderung der Antikörperbildung gegen anti-TNF-alpha Medikamente gegeben werden [57], [59]. Es handelt sich um ein Zytostatikum, das die Dihydrofolsäure-Reduktase hemmt, ein wichtiges Enzym in der Biosynthese der Folsäure, die für die RNA- und DNA-Synthese notwendig ist [49]. Zu den Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Erbrechen, grippeähnliche Symptome, hepatozelluläre Lebererkrankung und seltener Myelosuppression. Die gleichzeitige Verabreichung von Folsäure kann Nebenwirkungen reduzieren und wird bei allen Patienten empfohlen. Im Gegensatz zu Thiopurinen ist Methotrexat nicht mit einem erhöhten Malignom-Risiko assoziiert [12].

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem chronisch aktiven luminalen MC trotz Einsatz von Immunmodulatoren, bei einem steroidrefraktären Verlauf sowie aktiven perianalen Fisteln wird eine Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren zur Induktion beziehungsweise Erhaltung der Remission empfohlen. Ebenso sollten TNF-alpha-Inhibitoren bei schweren extraintestinalen Manifestationen (zum Beispiel schwere Arthritis, pyoderma gangrenosum) sowie bei Risikofaktoren für einen aggressiven Krankheitsverlauf früh eingesetzt werden. Antibiotika wie zum Beispiel Metronidazol oder Ciprofloxacin sind für die Behandlung von perianalen Fisteln bei MC Patienten indiziert. Wichtige Nebenwirkungen sind das erhöhte Risiko für Infektionen mit *Clostridioides difficile* und die Entwicklung von bakterieller Antibiotika-Resistenzen [12].

1.2 Das Epstein-Barr-Virus

1.2.1 Allgemeine Angaben

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört zu der Familie der Humanen Herpes Viren und wird als Gammaherpesvirus oder auch als Humanes Herpes Virus 4 bezeichnet. Das EBV-Genom besteht aus linearer Doppelstrang DNA mit einer Länge von ca. 172 Kilobasenpaaren. Nach der Primärinfektion persistiert das Virus lebenslang latent in ruhenden B-Gedächtniszellen [60].

1.2.2 Epidemiologie

EBV ist ein weltweit verbreitetes Virus, die Prävalenz variiert je nach Altersgruppe. In der erwachsenen Bevölkerung sind über 90% EBV seropositiv [61]. Bei Kindern unter 5 Jahren in Industrienationen zeigen nur 20-25% einen positiven Durchseuchungstiter [62], während in Entwicklungsländern die meisten Kinder im Alter von 6 Jahren bereits EBV-positive Titer aufweisen [63]. Hohe Infektionsraten bei Kleinkindern wurden aus Kenia [64] und bei einheimischen grönländischen Eskimokindern [65] gemeldet.

Bei Kindern und Jugendlichen zwischen 0 und 16 Jahren in Deutschland wurde bei einer Querschnittsstudie aus dem Jahr 2011 eine Durchseuchungsrate von 55% festgestellt [66]. In einer schottischen Studie waren 75% von Studenten, die ihr Studium in den Jahren 1999 und 2000 antraten, EBV-positiv und die Hälfte der EBV-negativen Gruppe serokonvertierte während des Studiums [67]. Bei Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 19 Jahren in den USA wurde über die letzten Jahrzehnte ein signifikanter Rückgang der altersspezifischen Prävalenz von EBV von 72% in 2003–2004 auf 65% in 2009–2010 festgestellt, Faktoren wie ein jüngeres Alter, vorhandener Krankenversicherungsschutz, höheres Haushaltseinkommen und Bildungsniveau waren mit einer geringeren Prävalenz von EBV-Seropositivität assoziiert [68].

1.2.3 EBV-Primärinfektion

Die Primärinfektion kann in den ersten Lebensjahren auftreten und verläuft bei gesunden Individuen meist asymptomatisch oder unter der Diagnose einer anderen häufigen Kinderkrankheit, da es zu einer starken Kontrolle durch das Immunsystem, vor allem durch CD8+ T-Zellen kommt [69]. Tritt die Primärinfektion im jugendlichen oder jungen Erwachsenen Alter auf, kommt es häufiger zu einer selbstlimitierten, lymphoproliferativen Erkrankung, die sich mit Fieber, Halsschmerzen und Lymphknotenschwellung präsentiert und als infektiöse Mononukleose (IM) oder Pfeiffersches Drüsenfieber bekannt ist [69], [70]. Die Inzidenz einer schweren IM, so dass eine stationäre Aufnahme erforderlich ist, ist über die letzten Jahre gestiegen und ein höheres Alter bei EBV-Primärinfektion ist häufiger mit einem schweren Verlauf assoziiert [71]. Das Virus wird typischerweise über den Speichel durch intimen oralen Kontakt unter Jugendlichen verbreitet, wie jüngere Kinder sich infizieren ist unklar [72]. Während der Inkubationszeit von circa sechs Wochen erfolgt zunächst eine Virusreplikation in der Oropharynx Region, vor allem in Epithelzellen aber auch in B-Lymphozyten, gefolgt von einer Ausbreitung des Virus in das periphere Blut mit Auftreten einer Virämie [69], [72].

1.2.4 EBV latente Infektion

Schon zu Beginn werden B-Lymphozyten von EBV infiziert, das Hauptziel des Virus. In B-Gedächtniszellen persistiert EBV lebenslang und führt zu einer asymptomatischen, lebenslangen, latenten Infektion indem es als Episom überlebt und keine oder nur eine geringe Anzahl an viralen Genen exprimiert, um so das Immunsystem zu umgehen [69], [73]. Wie das EBV selektiv in B-Gedächtniszellen persistiert ist gegenwärtig noch Gegenstand der Forschung, verschiedene Theorien werden diskutiert [69]. Einerseits die direkte Infektion durch EBV von B-Gedächtniszellen. Ein anderes Modell schlägt vor, dass EBV verschiedene Latenztranskriptionsprogramme verwendet, um eine persistierende Infektion zu etablieren. Hierbei soll es zu einer Expression von bestimmten viralen Genen kommen: unter anderem latente Membranproteine (LMP1, LMP2a, LMP2b), Epstein Barr-Kernantigene (EBNA-1, -2, -3, -

4, -5, -6) und RNAs (EBERs). In einer initialen Phase, bekannt als Latenz III, werden alle Gene exprimiert und es kommt zu einer Aktivierung und Proliferation von B-Zellen. Anschließend gelangen die infizierten B-Zellen in das Keimzentrum, wo sie reifen und proliferieren (Latenz II). Einige durch EBV infizierte ruhende B-Gedächtniszellen, die entweder keine (Latenz 0) oder nur wenige virale Gene (Latenz I) exprimieren, verlassen das Keimzentrum und so persistiert das Virus lebenslang im Wirt [69], [74]–[76]. In vitro infiziert EBV alle ruhenden B-Zellen und verwandelt sie in aktivierte proliferierende Lymphoblasten, in vivo bleibt EBV in ruhenden B-Gedächtniszellen bestehen, die im peripheren Blut zirkulieren [77]. Sporadisch kann das Virus durch unklare Mechanismen reaktiviert werden, aber die Immunantwort des Wirts ist in den meisten Fällen erfolgreich, um die Kontrolle aufrechtzuerhalten. Hierfür ist nicht nur initial, sondern lebenslang eine intakte zelluläre Immunantwort von zentraler Bedeutung, vor allem durch CD8+ T-Zellen und Natural Killer (NK) Zellen, um die Anzahl an infizierten B-Zellen zu kontrollieren [69].

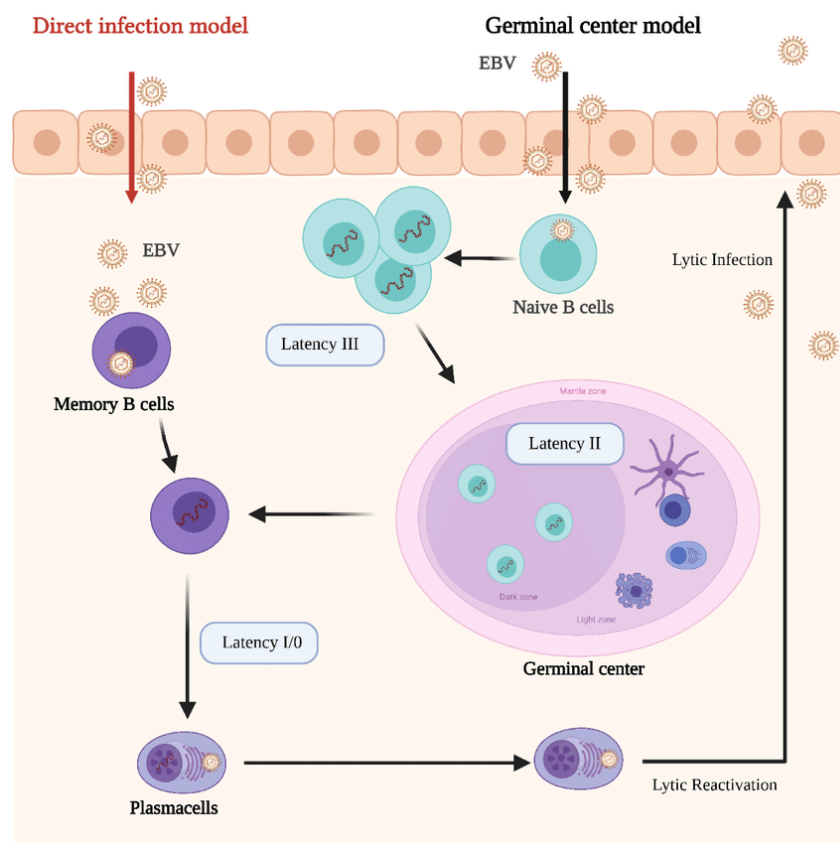


Abbildung 1.4: Modell für den EBV-Zyklus und die Interaktion mit dem Immunsystem des Wirts [74].

1.2.5 Die EBV-Serologie

Durch den Nachweis von EBV-Antikörpern im Serum kann der EBV-Infektionsstatus zuverlässig bestimmt werden. Die durch EBV getriggerte humorale Immunantwort produziert Antikörper gegen bestimmte Genprodukte des Virus [61]. Dazu gehören das „viral capsid antigen“ (VCA), „early antigen“ (EA) und „Epstein-Barr nuclear antigen“ (EBNA). Anti-VCA-Antikörper können als Immunglobulin M (IgM) und Immunglobulin G (IgG) bestimmt werden. Anti-VCA-IgM tritt schon frühzeitig, möglicherweise sogar vor Symptombeginn auf und kann somit eine EBV-Primärinfektion bestätigen. Anti-VCA-IgM-Titer fallen jedoch schnell wieder ab, so dass während einer Primärinfektion diese auch fehlen können. Anti-VCA-IgG entstehen auch frühzeitig, sind aber lebenslang nachweisbar. Anti-EBNA-IgG erscheinen erst drei bis sechs Monate nach der Primärinfektion und können in einem geringeren Titer lebenslang nachweisbar sein [61]. Somit weisen Anti-EBNA-IgG auf eine bereits durchgemachte EBV-Infektion hin. Dennoch sind Anti-VCA-IgGs zuverlässiger, um eine durchgemachte Infektion zu bestimmen, da 5-10% von Gesunden keine Anti-EBNA-IgG Antikörper entwickeln, bei Menschen mit primärer oder sekundärer Immunstörung ist dieser Prozentsatz höher [61]. Anti-EA-IgG können bei manchen Patienten vorübergehend in der Akutphase nachweisbar sein, sind jedoch nicht spezifisch für die Primärinfektion, da sie auch bei chronischen, EBV getriggerten Erkrankungen (z.B. Burkitt-Lymphom, nasopharyngeales Karzinom) auftreten [61]. Ein weiteres diagnostisches Verfahren zur Diagnosestellung einer EBV-Primärinfektion ist der Nachweis von EBV-DNA im Serum. Da es initial sensitiver ist, kann es insbesondere in den frühen Stadien der akuten Infektion nützlich sein. In der klinischen Routine ist das meist nicht notwendig um eine EBV-Primärinfektion zu bestätigen, da hierfür der Nachweis der spezifischen Antikörper ausreichend ist [61].

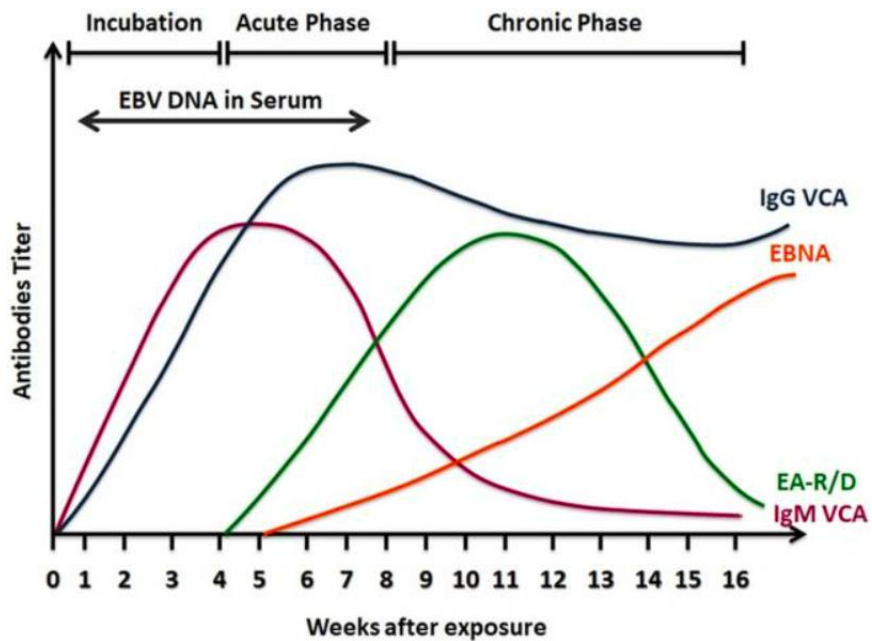


Abbildung 1.5: Die serologische Antwort auf die EBV-Infektion [61].

1.2.6 EBV-assoziierte maligne Erkrankungen

Das EBV ist in der Ätiologie mehrerer malignen Erkrankungen impliziert. Hierzu zählen das endemische Burkitt-Lymphom, B-Zell Lymphome wie Hodgkin-Lymphom, posttransplant lymphoproliferative Erkrankungen (PTLD) und Non-Hodgkin-Lymphome, sowie einige T-Zell-Lymphome und epitheliale Malignome (nasopharyngeales Karzinom und gastrales Karzinom). In den Tumorzellen dieser Malignome werden Kopien des Virusgenoms sowie EBV latente Gene exprimiert [60], [61], [63], [69], [78].

1.3 CED und EBV-Infektion

Wie schon beschrieben, sind für die Erhaltungstherapie von CED häufig lebenslange immunmodulatorische und immunsuppressive Therapien erforderlich. First-Line-Therapieoptionen sind Methotrexat, Thiopurine und Biologika wie Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab und Golimumab [40], [57]. Für einige dieser Therapien wurde ein höheres Malignitätsrisiko beschrieben, vor allem in Assoziation mit einer EBV-Primärinfektion unter der Therapie [50], [79]–[85].

1.3.1 Lymphoproliferative Erkrankungen

Kotlyar et al. beschreiben in einer Metaanalyse ein sechsfach erhöhtes Risiko für eine lymphoproliferative Erkrankung bei CED Patienten unter einer Therapie mit Thiopurinen [79]. Ein höheres Risiko haben junge Patienten, da sie unter der Therapie eine EBV-Primärinfektion erleiden können. Für eine fatale EBV-Primärinfektion wurde ein Risiko von 2,9 auf 1000 Patientenjahre bei männlichen Patienten unter 35 Jahren beschrieben [79]. Eine weitere Metaanalyse berichtet über ein vierfach erhöhtes Lymphomrisiko bei CED Patienten, die mit Thiopurinen behandelt werden [84]. Die CESAME Studie aus Frankreich hat anhand einer prospektiven Beobachtungskohorte mit 19.486 erwachsenen CED Patienten festgestellt, dass das Risiko für eine lymphoproliferative Erkrankung bei CED Patienten in Behandlung mit Thiopurinen im Vergleich zu Patienten die keine Thiopurine erhielten fünffach erhöht ist [80]. In den meisten Fällen handelte es sich um B-Zell Lymphome, die mit EBV assoziiert waren. Weitere Risikofaktoren für eine Lymphom-Diagnose waren hohes Alter, männliches Geschlecht und eine längere Erkrankungsdauer. Es wurden im Laufe von 49.713 Patientenjahren 23 Patienten mit einer lymphoproliferativen Erkrankung diagnostiziert. Darunter waren 15 Patienten bei Auftreten der Symptome unter Therapie mit Thiopurinen und 2 hatten zu einem vorherigen Zeitpunkt Thiopurine erhalten. Von diesen 17 Patienten mit der Diagnose eines Lymphoms und Behandlung mit Thiopurinen waren 10 EBV-positiv. Zwei Fälle von früher fataler post-Mononukleose lymphoproliferativer Erkrankung wurden bei jungen männlichen Patienten unter Thiopurinen

festgestellt. In einer niederländischen Studie waren 11 von 12 Patienten mit EBV-positiven Lymphomen mit Thiopurinen behandelt, was auf eine starke Assoziation zwischen EBV-positiven Lymphomen und Exposition mit Thiopurinen hindeutet [83]. Thiopurine greifen NK-Zellen und zytotoxische T-Zellen an, die die Proliferation von EBV infizierten B-Zellen kontrollieren. So könnte der Hauptmechanismus für die Entstehung von Lymphomen bei mit Thiopurinen behandelten CED Patienten das Ansteigen von EBV-Viruskopien und eine Abnahme der Anzahl von zytotoxischen T-Zellen sein [80]. Interessanterweise wurde bei CED Patienten keine höhere EBV-Viruslast nach Beginn einer immunsuppressiven Therapie festgestellt [86]. Eine weitere, seltene Komplikation, das hepatosplenische T-Zell Lymphom, ist ebenfalls mit einer Therapie mit Thiopurinen und einer EBV-Primärinfektion assoziiert. Es handelt sich um eine extrem seltene Erkrankung, die aber mit einem aggressiven Verlauf und hoher Mortalität einhergeht [82], [87].

1.3.2 Hämophagozytische Lymphohistiozytose

Die HLH ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Erkrankung, besonders wenn sie zu spät erkannt wird. Es wird zwischen einer primären, hereditären und einer sekundären, erworbenen Form unterschieden. Die sekundäre HLH tritt gehäuft bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen sowie immunsupprimierten Patienten auf, ausgelöst durch eine Vielzahl an Infektionserregern (Viren, Bakterien, Pilze) [88]. Getriggert durch die akute Infektion kommt es zu einer abnormalen Aktivierung der Makrophagen und folgend zu einer Zerstörung der Zelllinien im Knochenmark. Aufgrund der resultierenden Zytopenien geht diese Erkrankung mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher.

Laut der 2004 erfassten Leitlinie zur Diagnose und Therapie der HLH müssen fünf von acht Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose einer HLH zu stellen. Diese Kriterien sind: Fieber, Splenomegalie, Bizytopenie, Hypertriglyzeridämie und/oder Hypofibrinogenämie, Hämophagozytose, niedrige oder fehlende NK-Aktivität, Hyperferritinämie und erhöhter löslicher Interleukin-2 Rezeptor [89]. Eine neuere Studie betont, dass diese Kriterien zur Diagnose einer HLH nicht strikt genommen werden sollten, da die Erfüllung erst in einem späten Stadium der

Erkrankung erscheint oder bei atypischen Präsentationen (zum Beispiel bei isolierter Erkrankung des zentralen Nervensystems oder akutem Leberversagen) komplett fehlen kann [90].

Pädiatrische Patienten mit CED, vor allem Patienten mit MC, die mit Thiopurinen behandelt werden, haben im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung ein bis zu 100-fach höheres Risiko eine HLH zu entwickeln [81]. Biank et al. berichten über fünf HLH Fälle bei CED Patienten, alle Patienten hatten einen MC und waren unter Behandlung mit Thiopurinen [81]. Bei vier Patienten lag zu dem Zeitpunkt der HLH Diagnose eine EBV-Primärinfektion vor. In einer weiteren internationalen Register-Studie mit 5.766 CED Patienten im medianen Alter von 13 Jahren wurden 5 HLH Fälle beobachtet, vier davon waren getriggert durch eine EBV-Primärinfektion während einer Behandlung mit Thiopurinen [50]. Ähnlich wie bei der Entstehung von einer lymphoproliferativen Erkrankung ist auch hier anzunehmen, dass die durch die Therapie von Thiopurinen beeinträchtigte zelluläre Immunantwort auf die EBV-Infektion eine zentrale Rolle spielt [50], [81].

2. Fragestellung und Zielsetzung

EBV gilt als Karzinogen, insbesondere unter immunsuppressiver Therapie. Zur Kontrolle der Krankheitsaktivität benötigen CED Patienten über lange Zeiträume oder gar lebenslang immunsuppressive Therapien. Das Risiko für Komplikationen bei EBV-naiven pädiatrischen Patienten im Rahmen einer Primärinfektion unter Therapie mit Thiopurinen ist erhöht. Ziel dieser Studie ist es, die Seroprävalenz von EBV zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose und die Serokonversion im Verlauf zu bestimmen und den Zusammenhang mit EBV-assoziierten Komplikationen wie HLH oder Malignomen bei Kindern und Jugendlichen mit CED, die im Dr. von Haunerschen Kinderspital behandelt werden, zu untersuchen.

3. Material und Methoden

Bei der Dissertation handelt es sich um eine nicht interventionelle Kohortenstudie (Beobachtungsstudie), mit einem retrospektiven und einem prospektiven Teil.

3.1 Patientenkollektiv

Alle Kinder und Jugendliche mit Diagnose einer CED, die im Zeitraum von 2003 - 2019 in der kindergastroenterologischen Abteilung des Dr. von Haunerschen Kinderspitals diagnostiziert beziehungsweise betreut wurden, wurden in die zu untersuchende Kohorte eingeschlossen. Über das zentrale Patientenregister des LMU Klinikums wurden alle Patienten am Dr. von Haunerschen Kinderspital, die in dem oben genannten Zeitraum die Diagnose Morbus Crohn (ICD 10: K50), Colitis Ulcerosa (ICD 10: K51) oder Colitis Indeterminata (ICD 10: K52) erhalten haben, erfasst. Von den Krankenakten der Patienten wurden folgende Daten extrahiert: Alter, Geschlecht, Diagnose, EBV-Status (anamnestisch und anhand serologischer Ergebnisse), medikamentöse Therapien zur Behandlung der CED und Vorliegen einer malignen Erkrankung oder HLH. Seit 2011 wurden bei neu diagnostizierten pädiatrischen CED Patienten im Rahmen der Basisuntersuchung zusätzliche immunologische Tests durchgeführt, um Kinder mit Immunstörungen vor Beginn der Immunsuppression zu erfassen. Dazu gehören die Bestimmung von Immunglobulinkonzentrationen (IgA, IgG, IgM), Antikörperantwort auf gängige Impfstoffe (Diphtherie, Tetanus, Pneumokokken, H. influenza Typ b), Lymphozytensubgruppenpopulationen (einschließlich NKs) und ein Dihydrorhodamin-Durchflusszytometrietest zum Ausschluss einer chronischen Granulomatose (CGD). In Fällen eines sehr frühen Auftretens der CED vor dem 6. Lebensjahr (VEO-IBD) oder einem atypischen klinischen Verlauf, wie zum Beispiel HLH, wurde im Rahmen von Forschungsprojekten eine vollständige Exomsequenzierung durchgeführt, um bekannte und unbekannte monogenetische Erkrankungen zu erkennen, die ähnlich zu einer CED verlaufen. Bei allen bei CED Erstdiagnose EBV-negativen Patienten wurde überprüft, ob eine EBV-Nachuntersuchung vorhanden ist (retrospektiver Teil der Dissertationsarbeit). Patienten

ohne verfügbarer EBV-Nachuntersuchung oder Patienten, die bei der letzten durchgeführten Untersuchung seronegativ waren, wurden in den prospektiven Arm unserer Studie aufgenommen, um die Serokonversionsrate zu analysieren. Dafür wurde eine schriftliche Einverständniserklärung der Patienten und ihrer Sorgeberechtigten eingeholt. Die EBV-Serologie wurde im Rahmen der nächsten Routine-Blutentnahme bestimmt. Patienten, die nicht mehr in unsere Klinik kamen, viele davon, zum Beispiel weil sie in die Erwachsenenmedizin transitioniert waren, wurden postalisch um Teilnahme an der Studie gebeten.

3.2 EBV-Serologie

Die EBV-Serologie umfasste die Bestimmung von Anti-VCA-IgG, Anti-VCA-IgM, Anti-EA-IgG und Anti-EBNA-IgG. Die EBV-Serologie wurde in Blutproben basierend auf der ELISA-Technik (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) im Max von Pettenkofer-Institut analysiert (2003-2006 DiaSorin ELISA (Anti-VCA-IgM, -IgG, Anti-EA-IgG, EBNA-IgG), 2004-2018 NovaLisa, Novatec (Anti-VCA-IgM), 2006-2018 virion/serion ELISA (Anti-VCA-IgG, Anti-EA-IgG, Anti-EBNA-IgG), seit 2018 DiaSorin LIAISON (Anti-VCA-IgM, Anti-VCA-IgG, Anti-EA-IgG, Anti-EBNA-IgG)). Das Pipettieren erfolgte durch Tecan EvoLyzer (Tecan Group Ltd., Seestrasse 103, 8708 Männedorf, Schweiz) und die Verarbeitung seit 2004 durch Siemens BEP III (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH (ehemals Dade Behring), Emil-von-Behring-Str. 76, 35041 Marburg, Deutschland). Bei positivem Anti-VCA-IgM oder Anti-VCA-IgG wurde die Probe als positive Serologie gewertet. Eine Konstellation mit positivem Anti-VCA-IgM (ohne positivem EBNA-IgG) wurde als eine akute oder kurzzeitig abgelaufene EBV-Primärinfektion interpretiert.

3.3 EBV PCR Testung

Wenn die Ergebnisse der serologischen Tests auf eine akute primäre EBV-Infektion hindeuteten, wurde eine interne quantitative Echtzeit Polymerasekettenreaktion (PCR) aus Blutproben durchgeführt, um die Viruslast zu bestimmen. Alle virologischen Tests (serologisch und PCR) wurden in einem akkreditierten Labor durchgeführt.

3.4 Statistische Auswertung

Es wurden deskriptive Statistiken mit Häufigkeit, Prozentsatz, Mittelwert (Standardabweichung (SD)) und Median (Interquartilbereich (IQR)) für alle Patienten in der Kohorte angegeben. Ebenso wurde die Kohorte in verschiedene Gruppen (zum Beispiel EBV-positiv vs. EBV-negativ) aufgeteilt, um diese zu vergleichen. Kategoriale Variablen (zum Beispiel Geschlecht, Altersgruppe, Diagnose, Therapien) wurden zwischen den Gruppen unter Verwendung des Chi-Quadrat-Tests verglichen, gegebenenfalls wurde der exakte Fisher-Test durchgeführt. Im Fall von nicht normal verteilten Daten wurden die Gruppen anhand des Wilcoxon-Rangsummentests verglichen. Im nächsten Schritt erfolgte eine univariate logistische Regressionsanalyse, um zu überprüfen, ob ein bestimmtes Merkmal in einer Gruppe überproportional häufiger auftritt und so eine (signifikante) Assoziation besteht. Die geschätzten Risiken wurden in Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervall (95% CI) beschrieben. P-Werte von $p \leq 0,05$ wurden als statistisch signifikant gewertet. Zur besseren Darstellung wurden einige Ergebnisse auch graphisch, in Form von zum Beispiel Balkendiagrammen, abgebildet. Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Programms SAS [91] durchgeführt.

3.5 Datenschutz

Nach Extraktion der Daten aus den Krankenakten und Hinzufügen der prospektiv erhobenen Ergebnissen, wurde der Datensatz komplett anonymisiert und anschließend ausgewertet. Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz in Übereinstimmung mit den nationalen Gesetzen galten im Rahmen der Studie uneingeschränkt. Für den prospektiven Anteil wurden die Patienten und deren Erziehungsberechtigte aufgeklärt und eine schriftliche Einwilligung von Patienten und Sorgeberechtigten wurde eingeholt.

3.6 Ethikvotum

Für diese Studie liegt ein positives Ethikvotum der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München vor (Nr. 18-603).

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden 402 CED Patienten im Patientenregister des LMU Klinikums identifiziert, die im Zeitraum von 2003 bis 2019 in der gastroenterologischen Abteilung des Dr. von Haunerschen Kinderspitals ambulant oder stationär mindestens einmal vorgestellt worden waren (Tabelle 4.1).

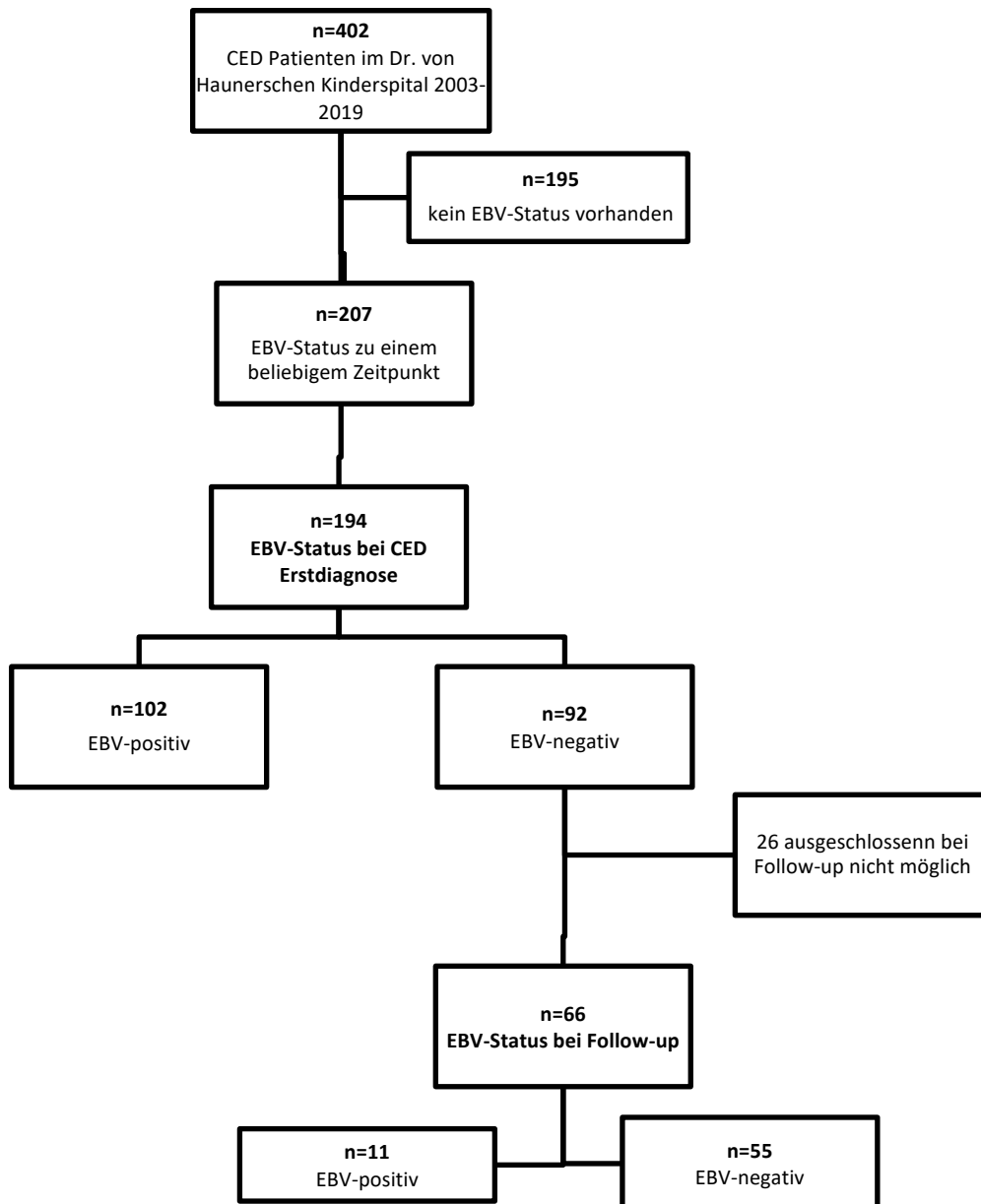


Abbildung 4.1: Flow-chart-Diagramm der Studie.

4.1 EBV-Status zu einem beliebigen Zeitpunkt

Bei 195 Patienten war kein EBV-Status erhoben worden. Die übrigen 207 (51,5%) Patienten wurden zu irgendeinem Zeitpunkt bezüglich der EBV-Serologie getestet. Tabelle 4.1 zeigt die Charakteristika der Gesamtkohorte und den Vergleich der Subkohorten mit und ohne bekanntem EBV-Status. 56,2% (226/402) der Betroffenen waren männlich, 56,7% (228/402) waren an MC erkrankt, 38,1% (153/402) an CU und 5,2% (21/402) an IBD-U. Die beiden Subgruppen unterschieden sich weder in der Verteilung von Geschlecht und Alter bei Diagnose noch in der Art der CED Diagnose. Der einzige erkennbare Unterschied war der Zeitpunkt der CED Erstdiagnose: Patienten ohne vorhandenem EBV-Status hatten die CED Diagnose hauptsächlich vor 2014 erhalten (92% im Vergleich zu 48%).

Tabelle 4.2. vergleicht innerhalb der Subkohorte mit bekanntem EBV-Status Betroffene mit positiver Serologie (110/207, 53,1%) mit denen 97 Patienten ohne bisherige EBV-Infektion. Einzig das Alter bei Blutentnahme für den EBV-Status unterschied sich signifikant und war in der EBV-positiven Gruppe um im Schnitt 2 Jahre höher als bei den EBV-naiven Patienten ($p=0,001$; Tabelle 4.2), Diagnose und Geschlecht unterschieden sich nicht signifikant. Die Altersgruppen wurden in Berücksichtigung des 1. Quartils und des medianen Alters gewählt. Der jüngste eingeschlossene Patient war unter einem Jahr, der älteste 18 Jahre alt. Die Tabelle 4.3 zeigt die Eigenschaften der Untergruppe der Kinder und Jugendlichen mit MC im Vergleich zu denen mit CU ($n=194$).

Eigenschaften aller CED Patienten unserer Kohorte (n= 402)				
Eigenschaften	Gesamt (n=402)	EBV-Status vorhanden (n=207)	EBV-Status nicht vorhanden (n=195)	p-Wert
Männlich, n (%)	226 (56,2)	115 (55,6)	111 (56,9)	0,782*
Alter (Jahre) bei CED Erstdiagnose				
Mittelwert (SD)	11,0 (4,0)	11,1 (4,0)	11,0 (4,0)	0,464**
Median (IQR)	12,0 (9,0-14,0)	12,0 (9,0-14,0)	12,0 (9,0-14,0)	0,237**
Altersgruppen, n (%)				0,183*
0-9 Jahre	124 (30,9)	65 (31,4)	59 (30,3)	
9-13 Jahre	148 (36,8)	68 (32,9)	80 (41,0)	
13-18 Jahre	130 (32,3)	74 (35,7)	56 (28,7)	
Diagnosis, n (%)				0,275*
Colitis ulcerosa	153 (38,1)	84 (40,6)	69 (35,4)	
Morbus Crohn	228 (56,7)	110 (53,1)	118 (60,5)	
IBD-U	21 (5,2)	13 (6,3)	8 (4,1)	

Tabelle 4.1: Eigenschaften aller CED Patienten unserer Kohorte (n=402). *p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen der Gruppe mit vorhandenem EBV-Status und nicht vorhandenem EBV-Status, der durch den Pearson-Chi-Quadrat-Test erhalten wurde.

**p-Werte erhalten durch den Wilcoxon-Rangsummentest.

Eigenschaften der Patienten mit EBV-Status zu einem beliebigen Zeitpunkt (n=207)

Eigenschaften	Gesamt (n=207)	EBV-positiv (n=110)	EBV-negativ (n=97)	p-Wert
Männlich, n (%)	115 (55,6)	64 (58,2)	51 (52,6)	0,418*
Alter (Jahre) bei EBV-Status				
Mittelwert (SD)	11,4 (4,0)	12,2 (3,7)	10,4 (4,2)	0,001**
Median (IQR)	12,0 (9,0-14,0)	13,0 (10,0-15,0)	11,0 (8,0-14,0)	0,006**
Altersgruppen n (%)				0,018*
0-9 Jahre	61 (29,5)	24 (21,8)	37 (38,1)	
9-13 Jahre	67 (32,4)	36 (32,7)	31 (32,0)	
13-18 Jahre	79 (38,1)	50 (45,5)	29 (29,9)	
Diagnose, n (%)				0,872*
Colitis ulcerosa	84 (40,6)	45 (40,9)	39 (40,2)	
Morbus Crohn	110 (53,1)	59 (53,6)	51 (52,6)	
IBD-U	13 (6,3)	6 (5,5)	7 (7,2)	

Tabelle 4.2: Eigenschaften der Patienten mit EBV-Status zu einem beliebigen Zeitpunkt (n=207) *p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen der EBV-positiven Gruppe und der EBV-negativen Gruppe, der durch den Pearson-Chi-Quadrat-Test erhalten wurde. **p-Werte erhalten durch den Wilcoxon-Rangsummentest.

Eigenschaften der Patienten mit MC und CU (n=194)			
Eigenschaften	Morbus Crohn (n=110)	Colitis ulcerosa (n=84)	p-Wert
Männlich, n (%)	67 (60,9)	43 (51,2)	0,175*
Alter (Jahre) bei Erstdiagnose, n (%)			
Mittelwert (SD)	11,9 (3,5)	11,0 (4,4)	0,264**
Median (IQR)	12,5 (10,0-14,0)	12,0 (7,0-14,0)	0,858**
Altersgruppen, n (%)			0,089*
0-9 Jahre	25 (22,7)	31 (36,9)	
9-13 Jahre	40 (36,4)	23 (27,4)	
13-18 Jahre	45 (40,9)	30 (35,7)	
EBV-positiv	59 (53,6)	45 (53,6)	0,992*

Tabelle 4.3: Eigenschaften der Patienten mit MC und CU (n=194) *p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen der MC und CU Gruppe, der durch den Pearson-Chi-Quadrat-Test erhalten wurde. **p-Werte erhalten durch den Wilcoxon-Rangsummentest.

4.2 EBV-Status bei CED Erstdiagnose

Bei 194 Kindern und Jugendlichen wurde eine EBV-Serologie zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose durchgeführt. Die Eigenschaften dieser Gruppe sind in der Tabelle 4.4 dargestellt. Zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose betrug die Prävalenz der positiven EBV-Serologien 52,6% (102/194). All diese Patienten waren Anti-VCA-IgG positiv mit negativem Anti-VCA-IgM und Anti-EA-IgG, was auf eine früher durchgemachte Infektion hindeutet. Der EBV-Status war weder von der CED Diagnose ($p=0,963$), noch von dem Geschlecht ($p=0,735$) abhängig. In der EBV-positiven Gruppe waren 53,9% (55/102) von MC, 40,2% (41/102) von CU und 5,8% (6/102) von IBD-U betroffen, 57,8% (59/102) waren männlich. In der EBV-negativen Gruppe hatten 52,1% (48/92) der Patienten MC und 55,4% (51/92) waren männlich. EBV-negative Patienten waren signifikant jünger (Median 11,5 Jahre; IQR 8,0 - 14,0 Jahre) als EBV-positive Patienten (Median 13 Jahre, IQR 10,0 - 15,0 Jahre, $p=0,005$). 79,1% (80/102) der EBV-positiven Kinder beziehungsweise Jugendlichen waren älter als 9 Jahre und 44,1% (45/102) älter als 13 Jahre alt. Patienten älter als 13 Jahre hatten im Vergleich zu Patienten unter 9 Jahren ein um 2,48 höheres Risiko eine EBV-Infektion bereits durchgemacht zu haben (95% CI 12,1 - 50,7, $p=0,013$; Tabelle 4.5).

Eigenschaften der Patienten bei CED Erstdiagnose (n=194)				
Eigenschaften	Gesamt (n=194)	EBV-positiv (n=102)	EBV-negativ (n=92)	p-Wert
Männlich, n (%)	110 (56,7)	59 (57,8)	51 (55,4)	0,735*
Alter (Jahre) bei CED Erstdiagnose				
Mittelwert (SD)	11,3 (3,9)	12,0 (3,5)	10,4 (4,1)	
Median (IQR)	12,0 (9,0-14,0)	13,0 (10,0-15,0)	11,5 (8,0-14,0)	0,005**
Altersgruppen, n (%)				0,040*
0-9 Jahre	56 (28,8)	22 (21,5)	34 (36,9)	
9-13 Jahre	65 (33,5)	35 (34,3)	30 (32,6)	
13-18 Jahre	73 (37,6)	45 (44,1)	28 (30,4)	
Diagnose, n (%)				0,963*
Colitis ulcerosa	79 (40,7)	41 (40,2)	38 (41,3)	
Morbus Crohn	103 (53,0)	55 (53,9)	48 (52,1)	
IBD-U	12 (6,1)	6 (5,8)	6 (6,5)	

Tabelle 4.4: Eigenschaften der Patienten mit EBV-Status bei CED Erstdiagnose (n=194). *p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen der EBV-positiven Gruppe und der EBV-negativen Gruppe, der durch den Pearson-Chi-Quadrat-Test erhalten wurde. **p-Werte erhalten durch den Wilcoxon-Rangsummentest.

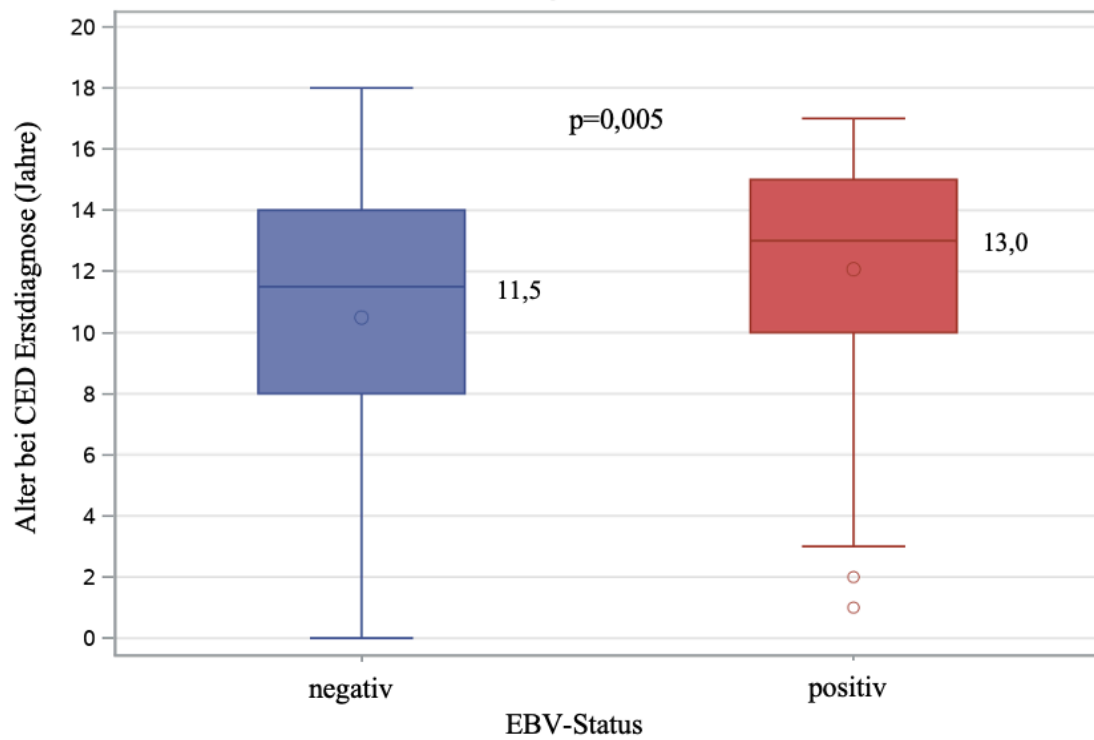


Abbildung 4.2: Box Plot für Alter bei CED Erstdiagnose nach EBV-Status (n=194), p=0,005.

Univariate logistische Regressionsanalyse für Faktoren assoziiert mit dem EBV-Status			
	EBV-Status bei CED Erstdiagnose (n=194)		
	OR	(95% CI)	p-Wert*
Geschlecht (Männlich vs. Weiblich)	1,10	(0,63 - 1,95)	0,735
Alter (Jahre)			
Alter ≥ 13 vs. Alter < 9	2,48	(1,21 - 5,07)	0,013
Alter 9-13 vs. Alter < 9	1,80	(0,87 - 3,72)	0,111
Diagnose (MC vs. CU)	1,06	(0,59 - 1,91)	0,841

Tabelle 4.5: Univariate logistische Regressionsanalyse für Faktoren assoziiert mit dem EBV-Status bei CED Erstdiagnose (n=194). Unadjustierte Odds Ratios (OR) mit 95%-CI wurden durch die univariate logistische Regressionsanalyse erhalten. *p-Werte wurden durch den Wald-Chi-Quadrat-Test erhalten.

4.3 EBV-Status im Verlauf

Zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose lag bei 92 Patienten eine negative EBV-Serologie vor, von denen 66 (71,7%) im Verlauf erneut auf EBV getestet wurden. Die Tabelle 4.6 fasst die Eigenschaften dieser Untergruppe zusammen. Nach einer mittleren Zeitspanne (SD) von 4,3 (3,0) Jahren nach Neudiagnose CED mit negativem EBV-Status zeigten nur 11 (16,7%) Patienten eine EBV-Serokonversion.

Das Durchschnittsalter der EBV-positiven, das heißt serokonvertierten Patienten war nicht signifikant älter als bei den EBV-negativ gebliebenen Patienten ($p=0,903$; Tabelle 4.6), das Alter der im Verlauf EBV-positiv gewordenen Patienten lag zwischen 7 und 19 Jahren. Patienten über 16 Jahren hatten im Vergleich zu Patienten unter 13 Jahren ein um 1,43 höheres Risiko für eine Serokonversion (95% CI 0,32 - 6,39, $p=0,641$; Tabelle 4.7). Das Geschlecht sowie die CED Diagnose hatten keinen Einfluss auf die Serokonversionsrate ($p=0,748$; $p=0,613$; Tabelle 4.6). In Bezug auf die Assoziation von Therapie und EBV-Status wurde bei Patienten, die mit Thiopurinen behandelt wurden, eine Tendenz zu einer höheren Serokonversionsrate beobachtet (OR 3,71, 95% CI 0,89 - 15,52, $p=0,073$; Tabelle 4.7), obwohl die Gruppe der mit Thiopurinen behandelten Patienten im Vergleich zu der Gruppe der Patienten, die keine Thiopurine erhielten, jünger war (Mittelwert (SD) 14 Jahre (4,0) im Vergleich zu 15 Jahren (4,0)).

Eigenschaften der Patienten mit EBV-Status im Verlauf (n=66)				
Eigenschaften	Gesamt (n=66)	EBV-positiv (n=11)	EBV-negativ (n=55)	p-Wert
Männlich, n (%)	32 (48,5)	6 (54,5)	26 (47,3)	0,748*
Alter (Jahre), n (%)				
Mittelwert (SD)	14.5 (4,1)	13,9 (4,5)	14,7 (4,0)	0,903**
Median (IQR)	15.5 (13,0-17,0)	16,0 (9,0-17,0)	15,0 (13,0-17,0)	0,743***
Altersgruppen, n (%)				0,223*
0-13 Jahre	20 (30,3)	4 (36,4)	16 (29,1)	
13-16 Jahre	27 (40,9)	2 (18,2)	25 (45,5)	
16-25 Jahre	19 (28,8)	5 (45,5)	14 (25,5)	
Zeit seit CED Erstdiagnose				
Mittelwert (SD) in Jahren	4,3 (3,0)	5,0 (4,2)	4,2 (2,8)	0,951**
Diagnose				0,613*
Colitis Ulcerosa	27 (40,9)	4 (36,4)	23 (41,8)	
Morbus Crohn	36 (54,5)	6 (54,5)	30 (54,5)	
IBD-U	3 (4,5)	1 (9,1)	2 (3,6)	
Therapie				
Biologika	50 (75,8)	7 (63,6)	43 (78,2)	0,440*
Thiopurine	31 (47,0)	8 (72,7)	23 (41,8)	0,097*
Methotrexat	18 (27,3)	1 (9,1)	17 (30,9)	0,265*
Kombinationstherapie****	24 (36,4)	4 (36,4)	20 (36,4)	1,000*
Mesalazin	41 (62,1)	8 (72,7)	33 (60,0)	0,513*

Tabelle 4.6: Eigenschaften der Patienten mit EBV-Status im Verlauf (n=66). *p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zwischen der EBV-positiven und der EBV-negativen Gruppe, die durch den Pearson-Chi-Quadrat-Test erhalten wurden. **p-Werte, erhalten durch den Wilcoxon-Rangsummentest. ***p-Werte aus dem Median-Test. ****Gleichzeitige Therapie mit einem Biologikum und Methotrexat oder Thiopurine.

Univariate logistische Regressionsanalyse für Faktoren assoziiert mit dem EBV-Status				
		EBV-Status im Verlauf, n=66		
		OR	(95% CI)	p-Wert*
Geschlecht	(Männlich vs. weiblich)	1,34	(0,37 – 4,91)	0,660
Alter (Jahre)				
	Alter 13-16 vs. Alter 3-13	0,32	(0,05 - 1,96)	0,217
	Alter 16-25 vs. Alter 3-13	1,43	(0,32 - 6,39)	0,641
	Diagnose (MC vs. CU)	1,15	(0,29 - 4,56)	0,842
Therapie				
	Mesalazin vs. kein Mesalazin	1,78	(0,42 - 7,45)	0,431
	Thiopurine vs. keine Thiopurine	3,71	(0,89 - 15,52)	0,073
	Methotrexat vs. kein Methotrexat	0,22	(0,03 - 1,89)	0,169
	Biologika vs. keine Biologika	0,49	(0,12 - 1,95)	0,311

Tabelle 4.7: Univariate logistische Regressionsanalyse für Faktoren assoziiert mit den EBV-Status im Verlauf (n=66). Unadjustierte Odds Ratios (OR) mit 95%-CI wurden durch die univariate logistische Regressionsanalyse erhalten. *p-Werte wurden durch den Wald-Chi-Quadrat-Test erhalten.

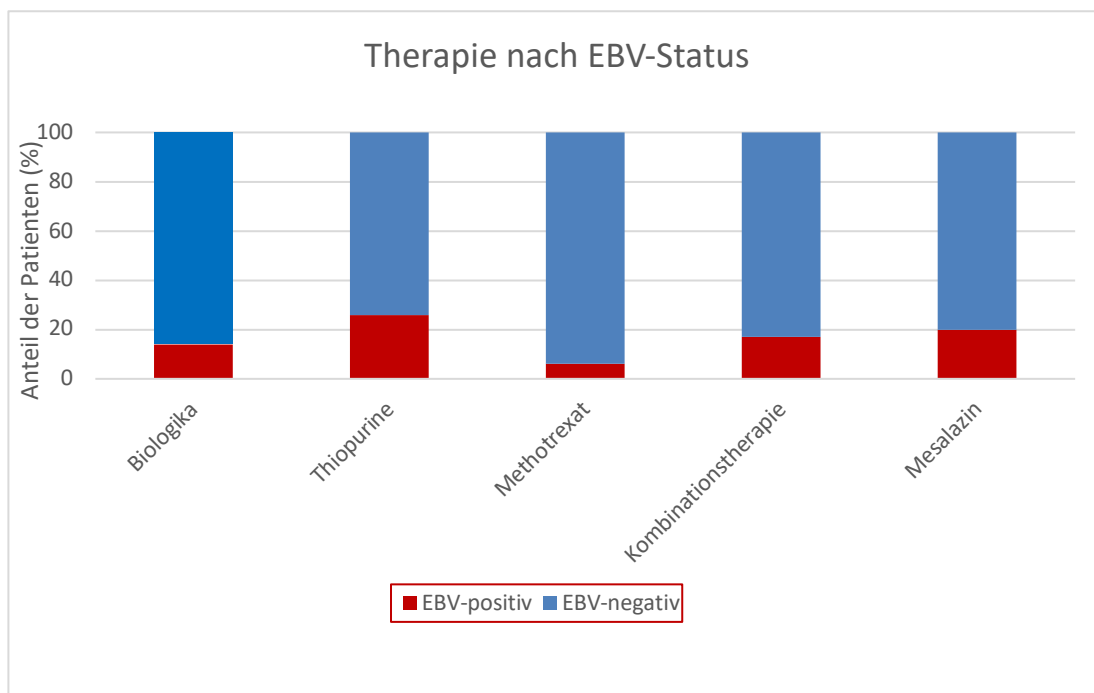


Abbildung 4.3: Therapie nach EBV-Status (n=66). In der Gruppe der CED Patienten unter Therapie mit Biologika serokonvertierten 14% (7/50), Thiopurinen 26% (8/31), Methotrexat 6% (1/18), Kombinationstherapie 17% (4/24) und Mesalazin 20% (8/41).

4.3.1 Fallberichte von Patienten mit symptomatischer EBV-Primärinfektion

Von 11 Patienten mit nachgewiesener Serokonversion, zeigten drei eine akute, symptomatische EBV-Infektion. Der erste Patient mit IBD-U, der seit vier Jahren mit Azathioprin und 5-ASA behandelt wurde, präsentierte sich im Alter von 7 Jahren akut in reduziertem Allgemeinzustand mit Fieber, zervikaler Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie. Laborchemisch fielen eine Panzytopenie, eine Leberwerterhöhung, ein erhöhter Ferritinspiegel (1254 ng/l, Normbereich 24-130 ng/l) und ein erhöhter löslicher Interleukin-2 Rezeptor (6585 kU/l, Normbereich 158 – 623 kU/l) auf. HLH wurde als mögliche Diagnose in Betracht gezogen, da fünf (Fieber, Panzytopenie, Splenomegalie, Ferritinämie und erhöhter löslicher Interleukin-2 Rezeptor) von acht Kriterien erfüllt waren [89]. Eine X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) Defizienz wurde genetisch ausgeschlossen. Der Patient wurde engmaschig überwacht und nach Pausieren der Azathioprin-Therapie normalisierten sich die Laborbefunde spontan innerhalb von drei Wochen. Eine akute EBV-Infektion bestätigte sich bei positivem Anti-VCA-IgM und Anti-EA-IgG sowie einer positiven EBV-PCR im Serum. Bei vollständiger Symptombefreiheit sowie Normalisierung der Befunde wurde ein Monat später die Behandlung mit Azathioprin wieder aufgenommen. Da es jedoch erneut zu einer schweren Neutropenie (0,15 G/l) kam, musste die Therapie abgebrochen werden. Der Patient befand sich zu diesem Zeitpunkt in Remission und eine Monotherapie mit 5-ASA wurde fortgesetzt. Ein Jahr später zeigte der Patient einen akuten Schub seiner Kolitis und eine Behandlung mit Anti-TNF-alpha (Infliximab) wurde begonnen. Seitdem befindet sich der Patient in klinischer Remission.

Die zweite akute EBV-Infektion betraf ein Mädchen mit seit sechs Jahren bekanntem MC, das sich im Alter von 17 Jahren mit akut beginnender Asthenie und Kopfschmerzen präsentierte. Laborchemisch zeigten sich eine Bizytopenie (Leukopenie und Thrombozytopenie), Leberwerterhöhung und ein leicht erhöhtes Ferritin (554 ng/ml). Zu diesem Zeitpunkt wurde sie seit 2,5 Jahren mit Azathioprin und seit 1,5 Jahren in Kombination mit i.v. Anti-TNF-alpha behandelt. Die Azathioprin-Dosis wurde von 100 mg auf 50 mg (1 mg/kg) pro Tag reduziert. Die Anti-VCA-IgG- und Anti-VCA-IgM-Antikörper waren positiv, die EBV-PCR im Serum jedoch negativ. Die Laborbefunde normalisierten sich innerhalb von vier Wochen und die Azathioprin-

Dosis konnte ohne, dass weitere Komplikationen auftraten, erneut auf 100 mg pro Tag erhöht werden. Die Patientin blieb anschließend bis zur Transition in die Erwachsenenmedizin mit 21 Jahren in klinischer und endoskopischer Remission.

Bei dem dritten Patienten mit akuter symptomatischer EBV-Infektion wurde später eine XIAP Defizienz diagnostiziert, der Fall wurde bereits publiziert [92], [93]. Dieser Junge präsentierte sich im Alter von 8 Jahren mit rezidivierenden Perianalabszessen. Bei endoskopisch aphthösen Läsionen vom Zökum bis zum Rektum wurde die Diagnose einer Crohn-Kolitis gestellt. Zu dem Zeitpunkt war die EBV-Serologie negativ. Im Verlauf zeigte sich der Patient trotz Behandlung mit Azathioprin, Infliximab und Cyclosporin A therapierefraktär. Zwei Jahre später und 8 Wochen nach Absetzen von Azathioprin präsentierte sich der Patient akut mit Fieber, Lymphadenopathien, Splenomegalie, Anämie, Leukopenie und deutlich erhöhtem Ferritin (4361 µg/l). Die EBV-Serologie ergab positives Anti-VCA-IgG (31 U/ml), Anti-EA-IgG (32 U/ml) und schwach positives Anti-EBNA-IgG, während Anti-VCA-IgM und die EBV-PCR negativ waren. Löslicher Interleukin-2 Rezeptor wurde nicht bestimmt. Die Symptome und abnormalen Laborbefunde der akuten EBV-Infektion waren spontan ruckläufig. Acht Monate später, zeigte eine weitere EBV-Serologie nur positive Anti-VCA-IgG (17 U/ml), Anti-EA-IgG und Anti-EBNA-IgG waren wieder negativ. Ein Jahr nach der akuten EBV-Infektion wurde die Diagnose einer XIAP-Defizienz gestellt. Eine hämatopoetische Stammzelltransplantation eines HLA (humanes Leukozytenantigen) identischen Spenders wurde durchgeführt. In der mehrjährigen Nachbeobachtungszeit blieb der Patient ohne Therapie frei von CED-typischen Symptomen, die Kontrollkoloskopie war makroskopisch und histologisch unauffällig.

4.3.2 Fallberichte von Patienten mit Malignomen

In unserer Kohorte wurden im Zeitraum von 16 Jahren drei CED Patienten identifiziert, bei denen ein Malignom diagnostiziert wurde. Eine Patientin mit MC entwickelte im Alter von 17 Jahren, drei Jahre nach Diagnose des MC, einen Morbus Hodgkin. Zu diesem Zeitpunkt war sie seit drei Jahren mit Azathioprin und bei einem ausgedehnten Befall des MC seit zwei Jahren in Kombination mit i.v. Anti-TNF-alpha (Infliximab) therapiert. Sie präsentierte sich mit

Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Husten und Müdigkeit. Ein intrapulmonaler Lymphomherd vereinbar mit Morbus Hodgkin Stadium IV wurde bestätigt und dementsprechend onkologisch behandelt. Die EBV-Serologie war zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose und der Diagnose des Morbus Hodgkin negativ. Ein Jahr später kam es zu einem Rezidiv des Hodgkin-Lymphoms. Nach erneuter onkologischer Therapie ist die Patientin seitdem in Remission.

Ein männlicher EBV-positiver Patient entwickelte im Alter von 18 Jahren, sechs Monate nach Transition in die Erwachsenenmedizin, einen testikulären Keimzelltumor (embryonales Karzinom und endodermaler Sinustumor). MC wurde 12 Jahre zuvor im Alter von 6 Jahren diagnostiziert. Im Alter von 13 Jahren ergab eine routinemäßig durchgeführte EBV-Serologie ein positives Anti-EA-IgG ohne nachweisbaren Anti-VCA-IgM und Anti-VCA-IgG, eine EBV-PCR war negativ. Eine weitere EBV-Serologie vier Jahre später ergab negative Anti-EA-IgG und Anti-VCA-IgG, aber zum Zeitpunkt der Transition in die Erwachsenenmedizin war Anti-VCA-IgG erstmals positiv. Der Patient war über die letzten sechs Jahre mit i.v. Anti-TNF-alpha (Infliximab) behandelt, war Thiopurin-naiv und befand sich in klinischer, aber nicht histologischer Remission. Infliximab wurde nach der Tumordiagnose pausiert und eine Orchiektomie sowie eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt.

In unserer Kohorte gab es eine weitere Patientin, die kurz vor der Transition in die Erwachsenenmedizin ein kolorektales Adenokarzinom entwickelte. Im Alter von 12 Jahren wurde die Diagnose einer CU und einer PSC gestellt und sie wurde mit Azathioprin, Mesalazin, Ursodesoxycholsäure und Prednisolon behandelt. Zusätzlich wurde bei anhaltender Kolitis im Alter von 15 Jahren mit s.c. Anti-TNF-alpha-Therapie begonnen. Im Alter von 17,5 Jahren wurde die Anti-TNF-alpha-Therapie wegen anhaltender Krankheitsaktivität abgebrochen und Vedolizumab i.v. gestartet. Wiederum führte dieses Behandlungsschema nicht zu einer Remission und während einer endoskopischen Reevaluation im Alter von 19 Jahren wurde die Diagnose eines multifokalen Adenokarzinoms gestellt. Bei der jährlichen Kontrollendoskopie vor einem Jahr waren alle Stufenbiopsien im Kolon tumorfrei gewesen. Die Patientin wurde zur Kolektomie und weiteren Betreuung an die Erwachsenenmedizin überwiesen. Bei dieser Patientin war der EBV-Status ein Jahr vor der Diagnose des Kolonkarzinoms negativ.

5. Diskussion

Die Inzidenz von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter hat in den letzten Jahren auch in Deutschland rasant zugenommen [9]. Zur Remissionserhaltung sind oft lebenslange immunsuppressive Therapien erforderlich. Nach den gültigen ECCO-ESPGHAN Leitlinien sind Methotrexat, Thiopurine und Biologika vom Anti-TNF-alpha Typ Therapien der ersten Wahl [40], [57]. Gerade bei einem Einsatz in so jungem Alter ist die Sorge für eine Erhöhung der Malignomrate berechtigt. Für Thiopurine wurde ein solch erhöhtes Malignomrisiko bei CED Patienten beschrieben, vor allem in Assoziation mit einer EBV-Primärinfektion [50], [79]–[84]. Wir untersuchten die Seroprävalenz von EBV bei pädiatrischen Patienten mit CED Diagnose und die Serokonversion im Verlauf unter verschiedenen Therapieformen.

5.1 Stärken und Schwächen dieser Studie

Mit 402 eingeschlossenen Patienten handelt es sich um eine große Kohorte von Kindern und Jugendlichen mit CED. Über die Hälfte dieser Kohorte (207 Patienten), verfügte über einen EBV-Status, was weiterhin eine bedeutsame Anzahl an Patienten darstellt. Bei 194 dieser Patienten war die EBV-Serologie zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose und somit vor Beginn einer immunmodulatorischen oder immunsupprimierenden Therapie durchgeführt worden, was eine Aussage über den EBV-Immunistatus unabhängig der Therapien ermöglicht. Ebenso ist als Stärke zu erwähnen, dass die Studie bei pädiatrischen CED Patienten durchgeführt wurde und prospektiv die EBV-Serokonversion bei initial EBV-negativen Kindern und Jugendlichen erhoben wurde. Auch wenn 71,7% der initial EBV-naiven Patienten für eine neue Erhebung des EBV-Status rekrutiert werden konnten, ist es mit 66 Probanden eine geringe Zahl. Trotz einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren sind die meisten Kinder und Jugendlichen EBV-negativ

geblieben und nur 11 Patienten zeigten eine Serokonversion. Durch die geringe Fallzahl wurde bei bestimmten statistischen Auswertungen (zum Beispiel die univariate logistische Regressionsanalyse) trotz beobachteten Effekten das Signifikanzniveau nicht erreicht. Als Einschränkung ist ebenso zu erwähnen, dass keine seriellen Folgetests zur Bestimmung des EBV-Status verfügbar waren, außer bei denen mit klinischem Verdacht auf eine akute Infektion. So bleibt der genaue Zeitpunkt der Serokonversion bei Kindern und Jugendlichen ohne Zeichen für eine Mononukleose unbekannt.

Auch wenn die Gesamtzahl der Patienten in unserer Studie groß ist, ist unsere Kohorte zu klein, um die absoluten Risikoverhältnisse für EBV-assoziierte Komplikationen wie maligne Erkrankungen oder HLH zu berechnen. Darüber hinaus standen in unserer Kohorte weder funktionelle noch genetische Testungen, insbesondere für XIAP-Genmutationen [94], allgemein zur Verfügung.

Zuletzt ist zu erwähnen, dass die Thematik der Studie bezüglich der Rolle des EBV-Status im klinischen Alltag bei der Therapieentscheidung von Patienten mit CED nach wie vor sehr aktuell ist und unter Experten weiterhin kontrovers diskutiert wird, welches die richtige Herangehensweise ist.

5.2 Vergleich der EBV-Prävalenz mit anderen Kohorten

Bei der retrospektiven Erhebung anhand der Krankenakten waren von 402 pädiatrischen CED Patienten 48,3% (194/402) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und weitere 3,2% (13/402) im Verlauf der Erkrankung auf EBV getestet worden. Bei der Studie von Harris et al. war der Anteil an pädiatrischen Patienten, die bei CED Erstdiagnose auf EBV gescreent wurden mit 93,6% von 437 Patienten deutlich höher [95]. Andere Studien jedoch, zeigten bei CED Neudiagnose eine deutlich geringere Anzahl an vorhandenen EBV-Serologien. Gordon et al. beschreiben, dass von 688 pädiatrischen CED Patienten nur bei 22% der EBV-Status zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose

in der Krankenakte dokumentiert war [62]. Kornitzer et al. berichten über vorhandenem EBV-Status bei lediglich 14% von 216 pädiatrischen Patienten bei Neudiagnose einer CED [96]. Bei einer von der pädiatrischen IBD Porto Gruppe der ESPGHAN durchgeführten multizentrischen Studie waren vor dem Start einer immunsuppressiven Therapie nur 22% von 430 Kindern und Jugendlichen mit CED auf EBV getestet worden [97].

Zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose und daher vor Beginn einer immunmodulatorischen oder immunsupprimierenden Therapie betrug die EBV-Seroprävalenz im mittleren Alter von 11,3 Jahren 52,6%. Die EBV Prävalenz bei Neudiagnose unserer Kohorte ist vergleichbar zu einer Studie aus dem Vereinigten Königreich, hier lag die EBV-Prävalenz bei CED Patienten mit einem medianen Alter von 12,8 Jahren bei 53% [95]. Bei einer Studie aus New York betrug die EBV-Seroprävalenz bei pädiatrischen Patienten bei CED Neudiagnose im mittleren Alter von 14 Jahren 40% [62]. Laut einer kanadischen Studie lag die EBV-Seroprävalenz bei Patienten zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose bei 44%, das mittlere Alter lag bei EBV-positiven Patienten bei 12,9 Jahren und bei EBV-negativen Patienten bei 12,4 Jahren [96]. Wenn man die EBV-Prävalenz unter gesunden Kindern und Jugendlichen betrachtet, zeigte eine schottische Studie bei Jugendlichen zu Beginn des Studiums eine hohe EBV-Prävalenz mit 75% [67]. Bei einer Studie unter Säuglingen und Kleinkindern in Kenya, zeigte sich bereits im Alter von 21 Monaten eine EBV-Durchseuchungsrate von 100% [64]. Ähnliches Verhalten der EBV-Prävalenz wurde bei einheimischen Eskimo Kindern in Grönland beobachtet [65]. Ethnizität und sozioökonomische Faktoren wie schlechte Hygieneverhältnisse und enge Wohnverhältnisse („crowding“) sind mit einem jungen Alter bei EBV-Primärinfektion assoziiert [98], während in den meisten westlichen Ländern und Japan unter verbesserter Hygiene im Laufe der Zeit ein allgemeiner Rückgang der Seroprävalenz von EBV bei Kleinkindern beobachtet wurde [68], [99].

Der einzige signifikante Risikofaktor für einen positiven Durchseuchungstiter war ein älteres Alter. Die Serokonversion bei initial EBV-negativen Patienten über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 4,3 Jahren war mit 16,7% niedrig. Von den medikamentösen Therapien waren nur Thiopurine mit einem um das fast 4-fach erhöhte Risiko für eine Serokonversion assoziiert im Vergleich zu nicht mit Thiopurinen behandelten Patienten, wenngleich aufgrund der geringen Fallzahl das Signifikanzniveau mit $p=0,073$ verpasst wurde.

5.3 EBV-assoziierte Komplikationen

Eine EBV-Primärinfektion vor dem 10. Lebensjahr verläuft normalerweise asymptomatisch oder mit unspezifischen Symptomen einer häufigen Infektion im Hals-Nasen-Ohren-Bereich oder der Atemwege [63]. Bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen tritt die Primärinfektion häufiger symptomatisch mit Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Fieber, Halsschmerzen und Lymphknotenschwellung auf und ist als infektiöse Mononukleose oder Pfeiffersches Drüsenfieber bekannt. Von 11 Patienten mit einer Serokonversion nach der CED Diagnose, zeigten drei Patienten Symptome einer akuten EBV-Infektion, die so ausgeprägt waren, dass eine serologische Testung vorgenommen wurde. Der Rest präsentierte entweder keine oder milde Symptome, die keine weiteren Untersuchungen benötigten. Die drei symptomatischen Patienten waren mit Thiopurinen behandelt worden und hatten klassische Befunde wie Myelosuppression, Leberwerterhöhung, Ferritinämie, Organomegalie und Müdigkeit. Dass bei CED Patienten unter Therapie mit Thiopurinen ein höheres Risiko für eine symptomatische EBV-Infektion besteht, wurde auch aus anderen Studien berichtet. Bei einer Studie aus dem Vereinigten Königreich waren von 12 pädiatrischen CED Patienten, die eine EBV-Infektion zeigten, 9 zu dem Zeitpunkt unter Therapie mit Thiopurinen [95]. Gordon et al. berichten, dass 80% der CED Patienten mit akuter EBV-Infektion mit Thiopurinen in Behandlung waren [62]. Linton et al. zeigten bei Erwachsenen CED Patienten eine signifikante Assoziation zwischen EBV-Positivität und Azathioprin-Therapie ($p=0,0048$) [70]. Bei Patienten, die mit Thiopurinen behandelt werden, besteht ein 100-fach höheres Risiko für die Entwicklung einer HLH, insbesondere bei Patienten mit MC [81] und ein hoher Anteil dieser Fälle ist mit einer akuten EBV-Infektion assoziiert [50]. Unsere Ergebnisse unterstützen die Empfehlung der ECCO-Leitlinie aus dem Jahre 2014 den EBV-Status bei CED Erstdiagnose zu erheben und bei seronegativen Patienten bei Auftreten von HLH-verdächtigen Befunden eine frische EBV-Infektion auszuschließen [100]. Diese Empfehlung der präventiven serologischen Untersuchung wurde von EL Barnes und HH Herfarth in Frage gestellt, da im Gegensatz zu der Situation nach Organtransplantation bislang keine Kosten-Nutzen-Analyse vorliegt [101]. Bei Erwachsenen wurden niedrige Inzidenzraten von HLH- und frühen Post-Mononukleose-Lymphomen mit 2 bzw. 1 in 10.000 Patientenjahren beschrieben [101]. Kinder sind in einer anfälligeren Position, da sie ein erhöhtes Risiko für eine EBV-

Primärinfektion haben und über einen längeren Zeitraum Therapien ausgesetzt sind. In der aktuellsten ECCO-Leitlinie zur Prävention von Infektionen bei CED Patienten wird die Bestimmung des EBV-Status vor Beginn der immunsuppressiven Therapie, insbesondere mit Thiopurinen, vorgeschlagen, wobei bei EBV-IgG-negativen Patienten der Verzicht auf Thiopurine erwogen werden sollte [102].

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die höhere Wahrscheinlichkeit einer unbekanntenen XIAP Defizienz bei pädiatrischen MC Patienten, wie im Fall eines unserer Patienten. Nach der Diagnose des MC im Alter von 8 Jahren und einem therapierefraktären Krankheitsverlauf mit schwerem perianalen Befall, wurde erst nach zwei Jahren im Rahmen einer HLH Episode, die möglicherweise durch eine akute EBV-Infektion getriggert wurde, die XIAP Defizienz festgestellt. Die frühe Entscheidung zu einer weiteren Abklärung bezüglich einer XIAP Defizienz mittels funktioneller und genetischer Untersuchungen könnte eine zusätzliche Strategie zur Verhinderung einer schwer verlaufenden EBV-Primärinfektion sein, insbesondere bei Jungen mit therapierefraktärem MC und/oder früh-beginnender CED [103], [104].

Drei Patienten unserer Kohorte entwickelten ein Malignom, nur eines davon könnte möglicherweise EBV getriggert sein. Es handelt sich um einen männlichen Patienten, der mit 18 Jahren einen testikulären Keimzelltumor entwickelte. Er hatte über die letzten sechs Jahre Infliximab erhalten und sechs Monate vor der Diagnose des Karzinoms erstmals eine positive Anti-VCA-IgG-Serologie gezeigt. Seit vielen Jahren wird ein Zusammenhang zwischen Virusinfektionen, einschließlich EBV, und Hodenkarzinomen diskutiert. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse belegte eine signifikante Assoziation zwischen EBV und testikulären Keimzelltumoren (OR 7,38, 95% CI 1,89 – 28,75, $p=0,004$) [105]. Die weiteren zwei Malignomfälle waren unabhängig von einer EBV-Infektion. Es handelt sich einerseits um eine MC Patientin, die eine Kombinationstherapie mit Azathioprin und Infliximab erhielt und ein Hodgkin-Lymphom unabhängig von einer EBV-Infektion entwickelte. Es ist bekannt, dass Patienten, die mit Thiopurinen behandelt werden, ein vier- bis sechsfach erhöhtes Risiko haben, eine lymphoproliferative Erkrankung zu entwickeln, nicht alle sind in Zusammenhang mit EBV [79], [80], [84]. Bei dem anderen Fall handelt es sich um eine CU Patientin mit bekannter PSC, die im Alter von 19 Jahren ein Kolonadenokarzinom entwickelte, die EBV-Serologie war ein Jahr zuvor negativ.

5.4 Implikationen für die Therapieentscheidung

Aktuelle ECCO- und ESPGHAN-Richtlinien für die Behandlung von CU und MC empfehlen Thiopurine als erste Wahl zur Remissionserhaltung bei MC und im Fall einer moderaten bis schweren Kolitis auch bei CU, entweder als Monotherapie oder auch als Kombinationstherapie mit Anti-TNF-alpha [40], [57]. Insbesondere in Nordamerika besteht die Tendenz aufgrund der Nutzen-Risiko Abwägung TNF-alpha-Inhibitoren frühzeitig an Stelle von Thiopurinen zu verwenden [106]. Das absolute kumulative Gesamtrisiko für Malignome während der Therapie mit Thiopurinen wurde als gering beschrieben [80]. Dennoch ist die Behandlung mit Thiopurinen mit einem höheren Risiko einer EBV-Infektion verbunden, wie zuvor bei anderen [62], [70] und auch dieser Studie bei pädiatrischen Patienten mit CED beobachtet wurde. In einer kürzlich veröffentlichten Studie berichten Harris und Kollegen [95] über ähnliche Ergebnisse bei ihrer Kohorte von Kindern mit CED, die eine EBV-Infektion durchmachten. Unabhängig vom EBV-Status zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose wurde ein hoher Anteil der Kinder mit Thiopurinen behandelt (83,5%) und während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,6 Jahren zeigten, von insgesamt 409 Patienten, 9 Kinder unter Thiopurinbehandlung im Vergleich zu 3 Kindern ohne Thiopurinbehandlung eine nachgewiesene EBV-Infektion. In dieser Kohorte wurde bei allen Patienten mit EBV-Primärinfektion die Behandlung mit Azathioprin (teilweise nach Unterbrechung für einen Zeitraum zwischen 14 und 37 Tagen) ohne größere Beschwerden oder Komplikationen fortgeführt. Daher schlagen die Autoren vor, die Anwendung von Thiopurinen nicht aufzugeben, da sie eine wirksame Behandlungsoption zur Erhaltung der Remission bei pädiatrischen Patienten mit CED darstellt [95]. Wir stimmen Martinelli et al. von der pädiatrischen IBD Porto Gruppe [97] und Kucharzik et al. von der ECCO [102] zu und schlagen vor, dass der EBV-Status bevorzugt zum Zeitpunkt der CED Erstdiagnose oder alternativ vor Beginn der Erhaltungstherapie bestimmt werden sollte und es sorgfältig mit Patienten und ihren Eltern besprochen werden sollte, ob Thiopurine bei EBV-naiven Kindern und Jugendlichen, insbesondere männlichen Patienten angewendet werden sollten.

Zusammenfassend bestätigt unsere Studie die Bedenken hinsichtlich der Behandlung mit Thiopurinen bei EBV-naiven Kindern und Jugendlichen mit CED, da eine akute EBV-Infektion bei

ihnen eine HLH auslösen kann. Unsere Ergebnisse unterstützen das Konzept, den EBV-Status vor Beginn der immunsuppressiven Erhaltungstherapie zu erheben. Wenn Thiopurine bei EBV-naiven pädiatrischen Patienten angewendet werden, sollten Eltern und Patienten angewiesen werden, sich bei Symptomen, die auf eine Mononukleose hindeuten, an den zuständigen Arzt zu wenden. Sollte das Labor eine akute Primärinfektion bestätigen, sollten die Thiopurin-Therapie wenn möglich pausiert und die Patienten engmaschig auf Anzeichen von HLH überwacht werden. Funktionelle oder genetische Tests auf XIAP Defizienz sollten männlichen Patienten mit EBV-assoziierten Komplikationen und Patienten mit therapierefraktärer schwerer MC-ähnlicher Erkrankung angeboten werden.

Literaturverzeichnis

- [1] H. H. Uhlig *u. a.*, „The Diagnostic Approach to Monogenic Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease“, *Gastroenterology*, Bd. 147, Nr. 5, S. 990-1007.e3, Nov. 2014, doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.023.
- [2] C. Bolton *u. a.*, „An Integrated Taxonomy for Monogenic Inflammatory Bowel Disease“, *Gastroenterology*, Bd. 162, Nr. 3, S. 859–876, März 2022, doi: 10.1053/j.gastro.2021.11.014.
- [3] J. B. Kirsner, „Historical origins of current IBD concepts“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 7, Nr. 2, S. 175–184, Apr. 2001, doi: 10.3748/wjg.v7.i2.175.
- [4] S. M. Borowitz, „The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis?“, *Front. Pediatr.*, Bd. 10, S. 1103713, Jan. 2023, doi: 10.3389/fped.2022.1103713.
- [5] G. G. Kaplan und J. W. Windsor, „The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease“, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 18, Nr. 1, S. 56–66, Jan. 2021, doi: 10.1038/s41575-020-00360-x.
- [6] N. A. Molodecky *u. a.*, „Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review“, *Gastroenterology*, Bd. 142, Nr. 1, S. 46-54.e42, Jan. 2012, doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.001.
- [7] S. C. Ng *u. a.*, „Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies“, *Lancet Lond. Engl.*, Bd. 390, Nr. 10114, S. 2769–2778, 23 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
- [8] G. G. Kaplan und S. C. Ng, „Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease“, *Gastroenterology*, Bd. 152, Nr. 2, S. 313-321.e2, Jan. 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.020.
- [9] R. Wittig, L. Albers, S. Koletzko, J. Saam, und R. Von Kries, „Pediatric Chronic Inflammatory Bowel Disease in a German Statutory Health INSURANCE—Incidence Rates From 2009 to 2012“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 68, Nr. 2, S. 244–250, Feb. 2019, doi: 10.1097/MPG.0000000000002162.
- [10] J. Preiß *u. a.*, „Aktualisierte S3-Leitlinie – ‚Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn‘ 2014“, *Z. Für Gastroenterol.*, Bd. 52, Nr. 12, S. 1431–1484, Dez. 2014, doi: 10.1055/s-0034-1385199.
- [11] A. Dignass *u. a.*, „Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz“, *Z. Für Gastroenterol.*, Bd. 49, Nr. 09, S. 1276–1341, Sep. 2011, doi: 10.1055/s-0031-1281666.
- [12] F. M. Ruemmele *u. a.*, „Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn’s disease“, *J. Crohns Colitis*, Bd. 8, Nr. 10, S. 1179–1207, Okt. 2014, doi: 10.1016/j.crohns.2014.04.005.
- [13] E. I. Benchimol *u. a.*, „Trends in Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in Canada: Distributed Network Analysis of Multiple Population-Based Provincial Health Administrative Databases“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 112, Nr. 7, S. 1120–1134, Juli 2017, doi: 10.1038/ajg.2017.97.
- [14] I. Loddo und C. Romano, „Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis“, *Front. Immunol.*, Bd. 6, Nov. 2015, doi: 10.3389/fimmu.2015.00551.
- [15] N. T. Ventham, N. A. Kennedy, E. R. Nimmo, und J. Satsangi, „Beyond Gene Discovery in Inflammatory Bowel Disease: The Emerging Role of Epigenetics“, *Gastroenterology*, Bd. 145, Nr. 2, S. 293–308, Aug. 2013, doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.050.
- [16] K. W. J. Van Der Sloot, M. Amini, V. Peters, G. Dijkstra, und B. Z. Alizadeh, „Inflammatory Bowel

- Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved“, *Inflamm. Bowel Dis.*, Bd. 23, Nr. 9, S. 1499–1509, Sep. 2017, doi: 10.1097/MIB.0000000000001217.
- [17] M. Coskun, „Intestinal Epithelium in Inflammatory Bowel Disease“, *Front. Med.*, Bd. 1, Aug. 2014, doi: 10.3389/fmed.2014.00024.
- [18] K. Aleksandrova, B. Romero-Mosquera, und V. Hernandez, „Diet, Gut Microbiome and Epigenetics: Emerging Links with Inflammatory Bowel Diseases and Prospects for Management and Prevention“, *Nutrients*, Bd. 9, Nr. 9, Sep. 2017, doi: 10.3390/nu9090962.
- [19] D. Piovani, S. Danese, L. Peyrin-Biroulet, G. K. Nikolopoulos, T. Lytras, und S. Bonovas, „Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses“, *Gastroenterology*, Bd. 157, Nr. 3, S. 647-659.e4, Sep. 2019, doi: 10.1053/j.gastro.2019.04.016.
- [20] A. Michielan und R. D’Inca, „Intestinal Permeability in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Clinical Evaluation, and Therapy of Leaky Gut“, *Mediators Inflamm.*, Bd. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/628157.
- [21] P. Qiu, T. Ishimoto, L. Fu, J. Zhang, Z. Zhang, und Y. Liu, „The Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease“, *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, Bd. 12, S. 733992, Feb. 2022, doi: 10.3389/fcimb.2022.733992.
- [22] M. Lee und E. B. Chang, „Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome—Searching the Crime Scene for Clues“, *Gastroenterology*, Bd. 160, Nr. 2, S. 524–537, Jan. 2021, doi: 10.1053/j.gastro.2020.09.056.
- [23] G. C. A. Amos *u. a.*, „Exploring how microbiome signatures change across inflammatory bowel disease conditions and disease locations“, *Sci. Rep.*, Bd. 11, Nr. 1, S. 18699, Sep. 2021, doi: 10.1038/s41598-021-96942-z.
- [24] J. Ni, G. D. Wu, L. Albenberg, und V. T. Tomov, „Gut microbiota and IBD: causation or correlation?“, *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 14, Nr. 10, S. 573–584, Okt. 2017, doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.
- [25] K. L. Glassner, B. P. Abraham, und E. M. M. Quigley, „The microbiome and inflammatory bowel disease“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 145, Nr. 1, S. 16–27, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.003.
- [26] J. Halfvarson *u. a.*, „Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease“, *Nat. Microbiol.*, Bd. 2, Nr. 5, S. 17004, Feb. 2017, doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.4.
- [27] S. Buhner *u. a.*, „Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn’s disease: role of CARD15 3020insC mutation?“, *Gut*, Bd. 55, Nr. 3, S. 342–347, März 2006, doi: 10.1136/gut.2005.065557.
- [28] M. Zhang, K. Sun, Y. Wu, Y. Yang, P. Tso, und Z. Wu, „Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease“, *Front. Immunol.*, Bd. 8, S. 942, Aug. 2017, doi: 10.3389/fimmu.2017.00942.
- [29] G. F. Hoffmann, M. J. Lentze, J. Spranger, und F. Zepp, Hrsg., *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*, 4. Aufl. in Springer Reference Medizin. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014. Zugegriffen: 23. April 2019. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.springer.com/de/book/9783642418655>
- [30] Y. Huang und Z. Chen, „Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity“, *Am. J. Transl. Res.*, Bd. 8, Nr. 6, S. 2490, 2016.
- [31] L. Shen, L. Su, und J. R. Turner, „Mechanisms and Functional Implications of Intestinal Barrier Defects“, *Dig. Dis. Basel Switz.*, Bd. 27, Nr. 4, S. 443–449, Nov. 2009, doi: 10.1159/000233282.

- [32] H. Chen, H. Li, und Z. Liu, „Interplay of intestinal microbiota and mucosal immunity in inflammatory bowel disease: a relationship of frenemies“, *Ther. Adv. Gastroenterol.*, Bd. 13, S. 175628482093518, Jan. 2020, doi: 10.1177/1756284820935188.
- [33] A. Levine *u. a.*, „The ESPGHAN Revised Porto Criteria for the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, S. 1, Nov. 2013, doi: 10.1097/MPG.0000000000000239.
- [34] D. Turner *u. a.*, „Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 55, Nr. 3, S. 340–361, Sep. 2012, doi: 10.1097/MPG.0b013e3182662233.
- [35] B. Xia, C. JBA, M. SGM, und P. AS, „Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies“, *World J. Gastroenterol.*, Bd. 4, Nr. 5, S. 446–458, Okt. 1998, doi: 10.3748/wjg.v4.i5.446.
- [36] P. Lecis *u. a.*, „[p-ANCA and ASCA antibodies in the differential diagnosis between ulcerative rectocolitis and Crohn’s disease]“, *Recenti Prog. Med.*, Bd. 93, Nr. 5, S. 308–313, Mai 2002.
- [37] E. Orlanski-Meyer *u. a.*, „Predicting Outcomes in Pediatric Ulcerative Colitis for Management Optimization: Systematic Review and Consensus Statements From the Pediatric Inflammatory Bowel Disease–Ahead Program“, *Gastroenterology*, Bd. 160, Nr. 1, S. 378–402.e22, Jan. 2021, doi: 10.1053/j.gastro.2020.07.066.
- [38] F. Rinawi *u. a.*, „Risk of Colectomy in Patients With Pediatric-onset Ulcerative Colitis“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 65, Nr. 4, S. 410–415, Okt. 2017, doi: 10.1097/MPG.0000000000001545.
- [39] J. Jang *u. a.*, „Clinical Characteristics and Long-term Outcomes of Pediatric Ulcerative Colitis: A Single-Center Experience in Korea“, *Gut Liver*, Bd. 16, Nr. 2, S. 236–245, März 2022, doi: 10.5009/gnl20337.
- [40] D. Turner *u. a.*, „Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care—An Evidence-based Guideline From European Crohn’s and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 67, Nr. 2, S. 257–291, Aug. 2018, doi: 10.1097/MPG.0000000000002035.
- [41] J. Van Limbergen *u. a.*, „Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease“, *Gastroenterology*, Bd. 135, Nr. 4, S. 1114–1122, Okt. 2008, doi: 10.1053/j.gastro.2008.06.081.
- [42] Z. Misak, I. Trivic, M. Masic, O. Jadresin, S. Kolacek, und I. Hojsak, „P206 Colectomy rate in paediatric patients with ulcerative colitis is decreasing“, *J. Crohns Colitis*, Bd. 13, Nr. Supplement_1, S. S197–S197, Jan. 2019, doi: 10.1093/ecco-jcc/jyy222.330.
- [43] C. Gower-Rousseau *u. a.*, „The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study“, *Am. J. Gastroenterol.*, Bd. 104, Nr. 8, S. 2080–2088, Aug. 2009, doi: 10.1038/ajg.2009.177.
- [44] J. S. Levine und R. Burakoff, „Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease“, *Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 7, Nr. 4, S. 235–241, Apr. 2011.
- [45] K. J. Werkstetter, S. B. Schatz, M. Alberer, B. Filipiak-Pittroff, und S. Koletzko, „Influence of Exclusive Enteral Nutrition Therapy on Bone Density and Geometry in Newly Diagnosed Pediatric Crohn’s Disease Patients“, *Ann. Nutr. Metab.*, Bd. 63, Nr. 1–2, S. 10–16, 2013, doi: 10.1159/000350369.
- [46] D. Turner *u. a.*, „Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI)“, *Inflamm. Bowel Dis.*, Bd. 15, Nr. 8, S. 1218–1223, Aug. 2009, doi: 10.1002/ibd.20867.

- [47] C. Williams, R. Panaccione, S. Ghosh, und K. Rioux, „Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease“, *Ther. Adv. Gastroenterol.*, Bd. 4, Nr. 4, S. 237–248, Juli 2011, doi: 10.1177/1756283X11405250.
- [48] K. Barrett, S. Saxena, und R. Pollok, „Using corticosteroids appropriately in inflammatory bowel disease: a guide for primary care“, *Br. J. Gen. Pract.*, Bd. 68, Nr. 675, S. 497–498, Okt. 2018, doi: 10.3399/bjgp18X699341.
- [49] Karow, Thomas und Lang-Roth, Ruth, *@incollection{karow2015allgemeine, title={Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie 2015}, author={Karow, Thomas and Lang-Roth, Ruth}, booktitle={:}, pages={9--47}, year={2015}, publisher={Thomas Karow (Verlag)} }*.
- [50] J. S. Hyams u. a., „Infliximab Is Not Associated With Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease“, *Gastroenterology*, Bd. 152, Nr. 8, S. 1901-1914.e3, Juni 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2017.02.004.
- [51] L. Peyrin-Biroulet u. a., „Increased Risk for Nonmelanoma Skin Cancers in Patients Who Receive Thiopurines for Inflammatory Bowel Disease“, *Gastroenterology*, Bd. 141, Nr. 5, S. 1621-1628.e5, Nov. 2011, doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.050.
- [52] M. J. Lu, X. Y. Qiu, X. Q. Mao, X. T. Li, und H. J. Zhang, „Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 47, Nr. 3, S. 318–331, Feb. 2018, doi: 10.1111/apt.14436.
- [53] M. Aloï u. a., „Methotrexate in paediatric ulcerative colitis: a retrospective survey at a single tertiary referral centre“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 32, Nr. 8, S. 1017–1022, 2010, doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04433.x.
- [54] W. J. Sandborn u. a., „Colectomy Rate Comparison After Treatment of Ulcerative Colitis With Placebo or Infliximab“, *Gastroenterology*, Bd. 137, Nr. 4, S. 1250–1260, Okt. 2009, doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.061.
- [55] S. Kolehmainen, A. Lepistö, und M. Färkkilä, „Impact of anti-TNF-alpha therapy on colectomy rate and indications for colectomy in ulcerative colitis: comparison of two patient cohorts from 2005 to 2007 and from 2014 to 2016“, *Scand. J. Gastroenterol.*, Bd. 54, Nr. 6, S. 707–711, Juni 2019, doi: 10.1080/00365521.2019.1620326.
- [56] R. M. Nanau, L. E. Cohen, und M. G. Neuman, „Risk of infections of biological therapies with accent on inflammatory bowel disease“, *J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. Sci. Pharm.*, Bd. 17, Nr. 4, S. 485–531, 2014.
- [57] P. F. van Rheenen u. a., „The Medical Management of Paediatric Crohn’s Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update“, *J. Crohns Colitis*, S. jjaa161, Okt. 2020, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa161.
- [58] R. B. Heuschkel, C. C. Menache, J. T. Megerian, und A. E. Baird, „Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn’s disease in children“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 31, Nr. 1, S. 8–15, Juli 2000.
- [59] S. Ben-Horin u. a., „Addition of an Immunomodulator to Infliximab Therapy Eliminates Antidrug Antibodies in Serum and Restores Clinical Response of Patients With Inflammatory Bowel Disease“, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 11, Nr. 4, S. 444–447, Apr. 2013, doi: 10.1016/j.cgh.2012.10.020.
- [60] L. S. Young und P. G. Murray, „Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours“, *Oncogene*, Bd. 22, Nr. 33, S. 5108–5121, Aug. 2003, doi: 10.1038/sj.onc.1206556.
- [61] M. K. Smatti, D. W. Al-Sadeq, N. H. Ali, G. Pintus, H. Abou-Saleh, und G. K. Nasrallah, „Epstein-

- Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update“, *Front. Oncol.*, Bd. 8, Juni 2018, doi: 10.3389/fonc.2018.00211.
- [62] J. Gordon *u. a.*, „EBV Status and Thiopurine Use in Pediatric IBD“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 62, Nr. 5, S. 711–714, 2016, doi: 10.1097/MPG.0000000000001077.
- [63] O. A. Odumade, K. A. Hogquist, und H. H. Balfour, „Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections“, *Clin. Microbiol. Rev.*, Bd. 24, Nr. 1, S. 193–209, Jan. 2011, doi: 10.1128/CMR.00044-10.
- [64] E. Piriou *u. a.*, „Early Age at Time of Primary Epstein-Barr Virus Infection Results in Poorly Controlled Viral Infection in Infants From Western Kenya: Clues to the Etiology of Endemic Burkitt Lymphoma“, *J. Infect. Dis.*, Bd. 205, Nr. 6, S. 906–913, März 2012, doi: 10.1093/infdis/jir872.
- [65] M. Melbye, P. Ebbesen, P. H. Levine, und T. Bennike, „Early primary infection and high Epstein-barr virus antibody titers in greenland eskimos at high risk for nasopharyngeal carcinoma“, *Int. J. Cancer*, Bd. 34, Nr. 5, S. 619–623, Nov. 1984, doi: 10.1002/ijc.2910340506.
- [66] „Refubium - Die Prävalenz des Epstein-Barr-Virus im Stadt-Land-Gefälle bei Kindern und Jugendlichen bis zum vollendeten 16. Lebensjahr“. <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/4698> (zugegriffen 25. März 2020).
- [67] D. H. Crawford *u. a.*, „A cohort study among university students: identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis“, *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, Bd. 43, Nr. 3, S. 276–282, Aug. 2006, doi: 10.1086/505400.
- [68] H. H. Balfour, F. Sifakis, J. A. Sliman, J. A. Knight, D. O. Schmeling, und W. Thomas, „Age-Specific Prevalence of Epstein-Barr Virus Infection Among Individuals Aged 6–19 Years in the United States and Factors Affecting Its Acquisition“, *J. Infect. Dis.*, Bd. 208, Nr. 8, S. 1286–1293, Okt. 2013, doi: 10.1093/infdis/jit321.
- [69] O. L. Hatton, A. Arnold-Harris, S. Schaffert, S. M. Krams, und O. M. Martinez, „The Interplay Between Epstein Barr Virus and B Lymphocytes: Implications for Infection, Immunity, and Disease“, *Immunol. Res.*, Bd. 58, Nr. 0, S. 268–276, Mai 2014, doi: 10.1007/s12026-014-8496-1.
- [70] M. S. Linton, K. Kroeker, D. Fedorak, L. Dieleman, und R. N. Fedorak, „Prevalence of Epstein-Barr Virus in a population of patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study“, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, Bd. 38, Nr. 10, S. 1248–1254, 2013, doi: 10.1111/apt.12503.
- [71] A. Kuri *u. a.*, „Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom“, *BMC Public Health*, Bd. 20, Nr. 1, S. 912, Dez. 2020, doi: 10.1186/s12889-020-09049-x.
- [72] H. H. Balfour, S. K. Dunmire, und K. A. Hogquist, „Infectious mononucleosis“, *Clin. Transl. Immunol.*, Bd. 4, Nr. 2, S. e33, Feb. 2015, doi: 10.1038/cti.2015.1.
- [73] T. Murata *u. a.*, „Molecular Basis of Epstein-Barr Virus Latency Establishment and Lytic Reactivation“, *Viruses*, Bd. 13, Nr. 12, S. 2344, Nov. 2021, doi: 10.3390/v13122344.
- [74] S. H. A. Soliman, A. Oracchio, und F. Verginelli, „Viral Manipulation of the Host Epigenome as a Driver of Virus-Induced Oncogenesis“, *Microorganisms*, Bd. 9, Nr. 6, S. 1179, Mai 2021, doi: 10.3390/microorganisms9061179.
- [75] S. I. Tracy, K. Kakalacheva, J. D. Lünemann, K. Luzuriaga, J. Middeldorp, und D. A. Thorley-Lawson, „Persistence of Epstein-Barr Virus in Self-Reactive Memory B Cells“, *J. Virol.*, Bd. 86, Nr. 22, S. 12330–12340, Nov. 2012, doi: 10.1128/JVI.01699-12.

- [76] T. Richardo *u. a.*, „Epstein-Barr Virus Mediated Signaling in Nasopharyngeal Carcinoma Carcinogenesis“, *Cancers*, Bd. 12, Nr. 9, S. 2441, Aug. 2020, doi: 10.3390/cancers12092441.
- [77] D. A. Thorley-Lawson, „Epstein-Barr virus: exploiting the immune system“, *Nat. Rev. Immunol.*, Bd. 1, Nr. 1, S. 75–82, Okt. 2001, doi: 10.1038/35095584.
- [78] D. Liebowitz, „Epstein-Barr Virus and a Cellular Signaling Pathway in Lymphomas from Immunosuppressed Patients“, *N. Engl. J. Med.*, Bd. 338, Nr. 20, S. 1413–1421, Mai 1998, doi: 10.1056/NEJM199805143382003.
- [79] D. S. Kotlyar *u. a.*, „Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Azathioprine and 6-Mercaptopurine: A Meta-analysis“, *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 13, Nr. 5, S. 847–858.e4, Mai 2015, doi: 10.1016/j.cgh.2014.05.015.
- [80] L. Beaugerie *u. a.*, „Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study“, Bd. 374, S. 9, 2009.
- [81] V. F. Biank *u. a.*, „Association of Crohn’s Disease, Thiopurines and Primary EBV Infection with Hemophagocytic Lymphohistiocytosis“, *J. Pediatr.*, Bd. 159, Nr. 5, S. 808–812, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.jpeds.2011.04.045.
- [82] D. S. Kotlyar *u. a.*, „A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease“, *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, Bd. 9, Nr. 1, S. 36–41.e1, Jan. 2011, doi: 10.1016/j.cgh.2010.09.016.
- [83] A. C. W. Vos *u. a.*, „Risk of malignant lymphoma in patients with inflammatory bowel diseases: a Dutch nationwide study“, *Inflamm. Bowel Dis.*, Bd. 17, Nr. 9, S. 1837–1845, Sep. 2011, doi: 10.1002/ibd.21582.
- [84] A. Kandiel, A. G. Fraser, B. I. Korelitz, C. Brensinger, und J. D. Lewis, „Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine“, *Gut*, Bd. 54, Nr. 8, S. 1121–1125, Aug. 2005, doi: 10.1136/gut.2004.049460.
- [85] V. Laredo, S. García-Mateo, S. J. Martínez-Domínguez, J. López De La Cruz, C. J. Gargallo-Puyuelo, und F. Gomollón, „Risk of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and Keys for Patient Management“, *Cancers*, Bd. 15, Nr. 3, S. 871, Jan. 2023, doi: 10.3390/cancers15030871.
- [86] I. Rodríguez-Lago *u. a.*, „Immunosuppression for inflammatory bowel disease does not influence Epstein-Barr viral load in the short-term“, *Gastroenterol. Hepatol.*, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.gastrohep.2019.03.016.
- [87] K. Subramaniam, J. D’Rozario, und P. Pavli, „Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: A review“, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, Bd. 28, Nr. 1, S. 24–30, 2013, doi: 10.1111/jgh.12015.
- [88] P. Frei, L. Biedermann, O. H. Nielsen, und G. Rogler, „Use of thiopurines in inflammatory bowel disease“, *World J. Gastroenterol. WJG*, Bd. 19, Nr. 7, S. 1040–1048, Feb. 2013, doi: 10.3748/wjg.v19.i7.1040.
- [89] J.-I. Henter *u. a.*, „HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis“, *Pediatr. Blood Cancer*, Bd. 48, Nr. 2, S. 124–131, 2007, doi: 10.1002/pbc.21039.
- [90] S. W. Canna und R. A. Marsh, „Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis“, *Blood*, Bd. 135, Nr. 16, S. 1332–1343, Apr. 2020, doi: 10.1182/blood.2019000936.
- [91] „SAS Statistical Analysis Software. Version 9.4. SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA.“

- [92] C. Aguilar *u. a.*, „Characterization of Crohn disease in X-linked inhibitor of apoptosis-deficient male patients and female symptomatic carriers“, *J. Allergy Clin. Immunol.*, Bd. 134, Nr. 5, S. 1131–1141.e9, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.031.
- [93] C. Speckmann *u. a.*, „X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency: The spectrum of presenting manifestations beyond hemophagocytic lymphohistiocytosis“, *Clin. Immunol.*, Bd. 149, Nr. 1, S. 133–141, 2013, doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.07.004>.
- [94] R. A. Marsh *u. a.*, „XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease“, *Blood*, Bd. 116, Nr. 7, S. 1079–1082, Aug. 2010, doi: 10.1182/blood-2010-01-256099.
- [95] R. E. Harris *u. a.*, „Epstein-Barr Virus Status and Subsequent Thiopurine Exposure Within a Paediatric Inflammatory Bowel Disease Population“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 73, Nr. 3, 2021, [Online]. Verfügbar unter: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2021/09000/Epstein_Barr_Virus_Status_and_Subsequent.16.aspx
- [96] G. Kornitzer *u. a.*, „EPSTEIN–BARR virus seroprevalence and viral load at disease onset in children with inflammatory bowel disease“, *JGH Open*, Bd. 6, Nr. 9, S. 625–629, Sep. 2022, doi: 10.1002/jgh3.12799.
- [97] M. Martinelli *u. a.*, „Vaccinations and Immunization Status in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Study From the Pediatric IBD Porto Group of the ESPGHAN“, *Inflamm. Bowel Dis.*, Bd. 26, Nr. 9, S. 1407–1414, Aug. 2020, doi: 10.1093/ibd/izz264.
- [98] L. M. Condon *u. a.*, „Age-Specific Prevalence of Epstein-Barr Virus Infection Among Minnesota Children: Effects of Race/Ethnicity and Family Environment“, *Clin. Infect. Dis.*, Bd. 59, Nr. 4, S. 501–508, Aug. 2014, doi: 10.1093/cid/ciu342.
- [99] M. Miura *u. a.*, „Multicenter, cross-sectional, observational study on Epstein–Barr viral infection status and thiopurine use by age group in patients with inflammatory bowel disease in Japan (EBISU study)“, *J. Gastroenterol.*, Sep. 2021, doi: 10.1007/s00535-021-01832-w.
- [100] J. F. Rahier *u. a.*, „Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease“, *J. Crohns Colitis*, Bd. 8, Nr. 6, S. 443–468, Juni 2014, doi: 10.1016/j.crohns.2013.12.013.
- [101] E. L. Barnes und H. H. Herfarth, „The Usefulness of Serologic Testing for Epstein–Barr Virus Before Initiation of Therapy for Inflammatory Bowel Disease“, *Gastroenterology*, Bd. 153, Nr. 4, S. 1167, Okt. 2017, doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.055.
- [102] T. Kucharzik *u. a.*, „ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease“, *J. Crohns Colitis*, S. jjab052, März 2021, doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab052.
- [103] O. H. Nielsen und E. C. LaCasse, „How genetic testing can lead to targeted management of XIAP deficiency-related inflammatory bowel disease“, *Genet. Med.*, Bd. 19, Nr. 2, Art. Nr. 2, Feb. 2017, doi: 10.1038/gim.2016.82.
- [104] C. Aguilar und S. Latour, „X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein Deficiency: More than an X-linked Lymphoproliferative Syndrome“, *J. Clin. Immunol.*, Bd. 35, Nr. 4, S. 331–338, Mai 2015, doi: 10.1007/s10875-015-0141-9.
- [105] A. Garolla *u. a.*, „Role of Viral Infections in Testicular Cancer Etiology: Evidence From a Systematic Review and Meta-Analysis“, *Front. Endocrinol.*, Bd. 10, Juni 2019, doi: 10.3389/fendo.2019.00355.

- [106] D. C. Wilson und A. M. Griffiths, „Thiopurine Monotherapy in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: 20 Years After Markowitz“, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Bd. 70, Nr. 6, S. 758–759, Juni 2020.

Anhang:



CAMPUS INNENSTADT

KINDERKLINIK UND KINDERPOLIKLINIK
IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein



Klinikum der Universität München, Kinderklinik und
Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunersches Kinderspital,
Lindwurmstr. 4,
80337 München

Studienleitung

Dr. med. Eberhard Lurz

Abteilung für Gastroenterologie & Hepato-logie

Dr. med. Eberhard Lurz (Leiter)

Email: eberhard.lurz@med.uni-muenchen.de

Verantwortliche Studienärztin:

Jennifer Bachmann

Email: jennifer.bachmann@med.uni-muenchen.de

Elterninformation und Einwilligungserklärung

EBV Status bei pädiatrischen Patienten mit CED

Liebe Eltern,

Bei Ihrem Kind wurde eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) festgestellt. Diese chronische Erkrankung erfordert eine langfristige Behandlung mit Medikamenten, um die Entzündung des Darmes unter Kontrolle zu halten.

Der Arzt Ihres Kindes

.....

(Name, Vorname) arbeitet in der Klinik

.....

(Name und Telefonnummer der Klinik)

bittet um die Teilnahme Ihres Kindes an einer Studie für Kinder und Jugendliche mit CED.

Bitte lesen Sie sich die folgenden Seiten sorgfältig durch. Ein Arzt und das Studienpersonal werden mit Ihnen und Ihrem Kind über die klinische Studie sprechen und alle Fragen beantworten.

Postanschrift:
Lindwurmstraße 4 · D-80337 München

U-Bahnstation U3 / U6 Goetheplatz
Bus 58 Goetheplatz

Hintergrund und Ziele der Studie:

Der Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört zur Familie der Humanen Herpes Viren und ist bei über 90% der erwachsenen Bevölkerung nachweisbar. Im Kindes- und Jugendalter kommt es zu Kontakt mit diesem Virus und die Wahrscheinlichkeit diesen im Blut nachzuweisen steigt mit dem Alter. Die Erstinfektion mit EBV verläuft im Kindesalter meist unbemerkt. Bei Jugendlichen tritt die Infektion oft mit Fieber, Halsschmerzen und Lymphknotenschwellung auf und ist als Pfeiffersches Drüsenfieber oder Mononukleose bekannt. Eine EBV-Infektion kann nicht therapeutisch behandelt werden. Nach einer abgelaufenen Erstinfektion verbleibt der Virus lebenslang in immunologischen Gedächtniszellen (Abwehrzellen) und ist in andauernder Interaktion mit dem Immunsystem. In gesunden Menschen ist der Verlauf meist harmlos, doch bei Patienten mit einer Beeinträchtigung des Immunsystems kann es in sehr seltenen Fällen zur Entwicklung von EBV-assoziierten Zweiterkrankungen, wie z. B. Lymphkrebs kommen.

Wir wollen feststellen wie viele Kinder und Jugendliche aus unserer gastroenterologischen Ambulanz mit CED Hinweis auf eine frische oder abgelaufene Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus haben.

Warum kann mein Kind an dieser Studie teilnehmen?

Ihr Kind ist an einer CED erkrankt und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag kein Hinweis auf einen Kontakt mit EBV vor, somit können wir es für diese Studie einschließen.

Was passiert, wenn mein Kind teilnimmt?

Ob es einen Hinweis auf einen Kontakt mit EBV gibt, kann man im Blut nachweisen. Im Rahmen einer Routine Blutentnahme bitten wir um Ihr Einverständnis einmalig ein extra Blutröhrchen (max. 2,5 ml) abzunehmen, so dass für Ihr Kind durch diese Studie keine extra Belastung entsteht. Wir würden zudem aus der Krankenakte Ihres Kindes Daten über vorherige EBV-Bestimmungen und Therapien entnehmen.

Was sind die Vorteile bei Studienteilnahme?

Es ist möglich eine akute EBV-Infektion festzustellen, die gegebenenfalls zukünftige Therapieentscheidungen beeinflussen kann.

Gibt es Nachteile, wenn mein Kind an dieser Studie teilnimmt?

Zusätzliche Blutproben werden für Studienzwecke entnommen, jedoch ohne zusätzliche Blutentnahmen. Die Proben werden bei der Entnahme des Blutes für die klinische Routine mit abgenommen. Das zusätzliche Blutvolumen für Studienzwecke beträgt etwa 2,5 ml (ein Teelöffel) und wird ihr Kind nicht belasten.

Muss mein Kind an der Studie teilnehmen?

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Die Einwilligung kann jederzeit und ohne Angabe von

Gründen zurückgezogen werden. Nachteile für die weitere Behandlung entstehen dadurch nicht.

Was passiert mit den Daten meines Kindes?

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten, Befunde und Blutproben Ihres Kind gesammelt, gespeichert und pseudonymisiert, das bedeutet alle studienspezifischen Daten werden von Anfang an ohne Nennung von Namen und Geburtsdatum in verschlüsselter Form (dreistellige Nummer) verarbeitet und falls notwendig ausschließlich in verschlüsselter Form weitergegeben (z.B. an eine/n Statistiker/in zur Datenanalyse). Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die bis zum Zeitpunkt des Widerrufs pseudonymisiert gespeicherten Daten aus medizinischen Befunden sowie pseudonymisierten medizinischen Proben in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet. Das bedeutet, dass eine Zuordnung zu der Person, von der die Daten bzw. Proben stammen, dann nicht mehr möglich ist. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Dr. med. Eberhard Lurz (Studienleiter) und Jennifer Bachmann (Verantwortliche Studienärztin) sowie die Studienarbeiter der Abteilung für pädiatrische Gastroenterologie. Die Unterlagen werden bis zum Ende der Studie verschlossen in der gastroenterologischen Ambulanz der Kinderklinik aufbewahrt. Nach Beendigung der Studie werden die Proben vernichtet, es finden keinerlei weitere Untersuchungen statt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“). Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Wenn Sie noch Fragen haben?

Sie können sich jederzeit gerne an uns wenden:

Jennifer Bachmann: jennifer.bachmann@med.uni-muenchen.de oder

Dr. med. Eberhard Lurz: eberhard.lurz@med.uni-muenchen.de

Einwilligungserklärung zur Studie

EBV Status bei pädiatrischen Patienten mit CED

Wir/ich habe/n den Inhalt der Aufklärung verstanden und erkläre uns/mich ausdrücklich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden. Alle meine Fragen wurden verständlich und zu meiner vollsten Zufriedenheit beantwortet. Die aufgezeichneten Daten sowie gesammelte medizinische Proben werden in verschlüsselter Form aufbewahrt und ausgewertet. Uns wurde zugesichert, dass personenbezogene Daten stets absolut vertraulich entsprechend des geltenden Datenschutzrechts behandelt werden und nicht in die Öffentlichkeit gelangen. Wir/Ich sind/bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten meines Kindes nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Patient Nachname:
 Vorname:
 Geburtsdatum:

Ort, Datum

Name und Unterschrift der Mutter / Erziehungsberechtigten

Ort, Datum

Name und Unterschrift des Vaters / Erziehungsberechtigten

Ort, Datum

Name und Unterschrift des/der Studienarztes/ärztin



CAMPUS INNENSTADT

KINDERKLINIK UND KINDERPOLIKLINIK
IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein



Klinikum der Universität München, Kinderklinik und
Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunersches Kinderspital,
Lindwurmstr. 4,
80337 München

Studienleitung

Dr. med. Eberhard Lurz

Abteilung für Gastroenterologie & Hepatologie

Dr. med. Eberhard Lurz (Leiter)

Email: eberhard.lurz@med.uni-muenchen.de

Verantwortliche Studienärztin:

Jennifer Bachmann

Email: jennifer.bachmann@med.uni-muenchen.de

Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ca. 6-11 Jahre)

EBV Status bei pädiatrischen Patienten mit CED

Liebe Patientin, lieber Patient,

Bei Dir wurde eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) festgestellt. Um die Entzündung im Darm unter Kontrolle zu halten, sind Medikamente über die nächsten Jahre notwendig.

Dein Arzt

.....

(Name, Vorname) arbeitet in der Klinik

.....

(Name und Telefonnummer der Klinik)

bittet um Deine Teilnahme an einer Studie für Kinder und Jugendliche mit CED.

Bitte lies die folgenden Seiten sorgfältig durch. Ein Arzt und das Studienpersonal werden mit Dir über die klinische Studie sprechen und all Deine Fragen beantworten.

Postanschrift:
Lindwurmstraße 4 · D-80337 München

U-Bahnstation U3 / U6 Goetheplatz
Bus 58 Goetheplatz

Hintergrund und Ziele der Studie:

Bei dieser Studie wollen wir einen Virus mit dem Namen „Epstein-Barr-Virus (EBV)“ bei allen Kindern mit CED in unserer Kinderklinik untersuchen und damit feststellen, wie viele Kinder diesen Virus bereits schon mal hatten. Manche Kinder stecken sich mit diesem Virus an und bemerken ihn gar nicht und andere bekommen davon Fieber, Halsschmerzen und Lymphknotenschwellung. Dieser Virus kann nicht mit Medikamenten behandelt werden, kann aber lebenslang in deinem Blut nachgewiesen werden. In gesunden Kindern verursacht das meistens keine Probleme, doch bei Patienten mit einer Darmerkrankung kann es in sehr seltenen Fällen zu anderen Erkrankungen, wie z. B. Lymphkrebs kommen, und darüber möchten wir auch gerne mehr erfahren.

Warum kann ich an dieser Studie teilnehmen?

Du hast eine chronisch entzündliche Darmerkrankung und hattest bislang noch keinen EB-Virus, somit können wir dich für diese Studie einschließen.

Was passiert, wenn ich teilnehme?

Ob Du Kontakt mit EBV hattest, können wir im Blut sehen. Blut wird nur einmal abgenommen, wenn eh eine Kontrolle geplant ist. Wir entnehmen nur so viel Blut, dass es Dir nicht schadet und maximal so viel wie auf 1 Teelöffel passt. Wir würden Dich auch darum bitten deine Krankenakte einsehen zu dürfen.

Wird mir die Studie helfen?

Es ist möglich eine frische Infektion mit dem EB-Virus festzustellen, die manchmal eine Änderung in Deiner Therapie bedeuten kann.

Gibt es Nachteile, wenn ich an dieser Studie teilnehme?

Nein, bei dieser Studie gibt es keine Nachteile für Dich, da wir die extra Blutentnahme während einer Kontroll-Blutentnahme planen, bei der Du eh Blut abgenommen bekommst.

Muss ich an der Studie teilnehmen?

Deine Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Wenn Du nicht teilnehmen willst, musst Du es auch nicht. Du kannst Deine Meinung jederzeit ändern und Deinen Eltern, Deiner Ärztin oder Deinem Arzt sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest.

Was passiert mit meinen Daten?

Bei dieser Studie werden Deine persönlichen Daten und Befunde ohne Nennung von Namen oder Adresse gespeichert und nur an das medizinische und wissenschaftliche Personal und an keine Externen weitergeben.

Bevor Du dich entscheidest, ob Du teilnehmen möchtest, kannst Du deiner Ärztin oder deinem Arzt alle Fragen stellen, die Du zu der Studie hast.

Wenn Du bei der Studie mitmachen möchtest, bitten wir Dich, auf diesem Blatt zu unterschreiben. Du sagst uns damit, dass Du an der Studie teilnehmen möchtest und weißt, dass dies freiwillig ist. Du kannst aber auch später zu jeder Zeit sagen, dass Du nicht mehr an der Studie teilnehmen möchtest. Du wirst dadurch auch keine Nachteile haben.

Ich möchte an dieser Studie teilnehmen.

Patient	Nachname:	
	Vorname:	
	Datum:	
	Unterschrift:	

Vielen Dank, dass Du an unserer Studie teilnimmst!



CAMPUS INNENSTADT

KINDERKLINIK UND KINDERPOLIKLINIK
IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein



Klinikum der Universität München, Kinderklinik und
Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunersches Kinderspital,
Lindwurmstr. 4,
80337 München

Studienleitung

Dr. med. Eberhard Lurz

Abteilung für Gastroenterologie & Hepatologie

Dr. med. Eberhard Lurz (Leiter)

Email: eberhard.lurz@med.uni-muenchen.de

Verantwortliche Studienärztin:

Jennifer Bachmann

Email: jennifer.bachmann@med.uni-muenchen.de

Patienteninformation und Einwilligungserklärung (ca. 12-17 Jahre)

EBV Status bei pädiatrischen Patienten mit CED

Liebe Patientin, lieber Patient,

Bei dir wurde eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) festgestellt. Diese chronische Erkrankung erfordert eine langfristige Behandlung mit Medikamenten, um die Entzündung des Darmes unter Kontrolle zu halten.

Dein Arzt

.....

(Name, Vorname) arbeitet in der Klinik

.....

(Name und Telefonnummer der Klinik)

bittet um deine Teilnahme an einer Studie für Kinder und Jugendliche mit CED.

Bitte lies die folgenden Seiten sorgfältig durch. Ein Arzt und das Studienpersonal werden mit dir über die klinische Studie sprechen und all deine Fragen beantworten.

Postanschrift:
Lindwurmstraße 4 - D-80337 München

U-Bahnstation U3 / U6 Goetheplatz
Bus 58 Goetheplatz

Hintergrund und Ziele der Studie:

Der Epstein-Barr-Virus (EBV) ist ein Virus der bei fast allen Erwachsenen nachweisbar ist. Der erste Kontakt mit diesem Virus findet meistens im Kindes- und Jugendalter statt, je älter man ist desto höher ist die Wahrscheinlichkeit dass der Virus im Blut nachweisbar ist. Bei Kindern verläuft der erste Kontakt mit dem Virus meist unbemerkt. Bei Jugendlichen verursacht EBV oft Fieber, Halsschmerzen und Lymphknotenschwellung, das als Pfeiffersches Drüsenfieber oder Mononukleose bekannt ist. Eine EBV-Infektion kann nicht mit Medikamenten behandelt werden. Nach einem ersten Kontakt verbleibt der Virus lebenslang in Abwehrzellen des Körpers. In gesunden Menschen ist der Verlauf meist harmlos, doch bei Patienten mit einer Beeinträchtigung des Immunsystems kann es in sehr seltenen Fällen zu anderen Erkrankungen, wie z. B. Lymphkrebs kommen.

Wir wollen feststellen wie viele Kinder und Jugendliche aus unserer gastroenterologischen Ambulanz mit CED Hinweis auf eine frische oder abgelaufene Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus haben.

Warum kann ich an dieser Studie teilnehmen?

Du bist an einer CED erkrankt und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag kein Hinweis auf einen Kontakt mit EBV vor, somit können wir dich für diese Studie einschließen.

Was passiert, wenn ich teilnehme?

Ob Du Kontakt mit EBV hattest, können wir im Blut nachweisen. Blut wird nur einmal abgenommen und wenn eh eine Kontrolle geplant ist. Wir entnehmen nur so viel Blut, dass es Dir nicht schadet und maximal so viel wie auf 1 Teelöffel passt. Wenn du dich entscheidest an der Studie teilzunehmen, bitten wir dich auch deine Krankenakte einzusehen.

Wird mir die Studie helfen?

Es ist möglich eine frische EBV-Infektion festzustellen, die gegebenenfalls eine Änderung in deiner Therapie bedeuten kann.

Gibt es Nachteile, wenn ich an dieser Studie teilnehme?

Blut werden wir bei Dir nur abnehmen wenn eine Kontrolle geplant ist, d.h. es gibt für dich keine zusätzliche Blutentnahme. Wir nehmen nur so viel ab wie auf 1 Teelöffel passt, so dass es Dir nicht schadet.

Muss ich an der Studie teilnehmen?

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Wenn Du nicht teilnehmen willst, musst Du es auch nicht. Du kannst auch später jederzeit Deine Meinung ändern und Deinen Eltern oder der Ärztin/dem Arzt sagen, dass Du nicht mehr teilnehmen möchtest.

Was passiert mit meinen Daten?

Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz gelten natürlich auch in dieser Studie. Wir sorgen dafür, dass andere Personen, die nichts mit der Studie zu tun haben, nichts darüber erfahren und nicht die Unterlagen lesen dürfen. Deine persönlichen Daten (Name, Geburtsdatum, usw.) werden deshalb verschlüsselt („pseudonymisiert“), damit andere Personen nicht herausfinden können, welche Befunde zu Dir gehören. Dieser Verschlüsselungscode enthält weder deinen Namen, noch deine Initialen oder dein Geburtsdatum. Nur die Studienärzte haben Zugang zu den Daten und zum Verschlüsselungs-code. Die Ärzte dürfen nur dann anderen Personen verraten, welche Proben zu Dir gehören, wenn es für die Behandlung Deiner Krankheit nötig ist („medizinische Gründe“) oder wenn es für die Studie nötig ist („wissenschaftliche Gründe“). Wenn wir über die Ergebnisse unserer Untersuchungen in Fachzeitschriften oder auf Kongressen berichten, dann bleiben deine persönlichen Daten selbstverständlich auch geheim.

Wenn Du das Gefühl hast, dass der Datenschutz verletzt wurde, kannst Du dich mit Deinen Eltern an den behördlichen Datenschutzbeauftragten oder die zuständige Datenschutz-Aufsichtsbehörde wenden.

Hast Du noch Fragen?

Bevor Du dich entscheidest, ob Du teilnehmen möchtest, kannst Du deiner Ärztin oder deinem Arzt alle Fragen stellen, die Du zu der Studie hast.

Ich habe die Patienteninformation gelesen und verstehe warum diese Studie durchgeführt wird. Meine Fragen zu diesem Projekt wurden beantwortet. Ich bin damit einverstanden, dass persönliche Daten für Forschung verwendet werden dürfen. Die Daten werden in verschlüsselter Form gespeichert und ausgewertet. Mir wurde zugesichert, dass meine Daten stets absolut vertraulich behandelt werden und nicht in die Öffentlichkeit gelangen. Ich habe verstanden, dass meine Teilnahme freiwillig ist und ich meine Meinung jederzeit und ohne Angabe eines Grundes wieder ändern kann. Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Patient Nachname:
 Vorname:
 Datum:
 Unterschrift:

Vielen Dank, dass Du an unserer Studie teilnimmst!



CAMPUS INNENSTADT

KINDERKLINIK UND KINDERPOLIKLINIK
IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph KleinKlinikum der Universität München, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunersches Kinderspital,
Lindwurmstr. 4,
80337 München**Studienleitung**

Dr. med. Eberhard Lurz

Abteilung für Gastroenterologie & Hepatologie

Prof. Dr. med. Sibylle Koletzko (Abteilungsleiterin)

Dr. med. Eberhard Lurz (Leiter)

Email: eberhard.lurz@med.uni-muenchen.de

Verantwortliche Studienärztin:

Jennifer Bachmann

Email: jennifer.bachmann@med.uni-muenchen.de

Liebe Patientin, lieber Patient,

Bei Euch/Ihnen wurde im Kindesalter in unserer Kinderklinik eine chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) festgestellt. Wir wenden uns nun an Dich/Sie weil wir eine wichtige Studie zur möglichen Prävention von schwerwiegenden Begleiterkrankungen bei Kindern mit CED durchführen möchten. Dabei werden wir analysieren wie viele Kinder vor und nach Diagnose einer CED mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) Kontakt hatten.

Das Epstein-Barr-Virus (EBV), ist bekannt dafür das Pfeifferische Drüsenfieber zu verursachen. In vielen Fällen einer Ansteckung mit EBV kommt es jedoch zu keinen relevanten Beschwerden. Wichtig ist dieses Virus vor allem für Kinder mit CED, da nahezu alle Erwachsenen eine Ansteckung bereits im Kindesalter durchgemacht haben. Eine akute Erstinfektion unter einer anti-entzündlichen CED Therapie mit z.B. Azathioprin, Methotrexat oder auch anti-TNF α Medikamenten könnte jedoch ggf. schwerwiegender verlaufen oder auf lange Sicht das Risiko einer Krebs Erkrankungen erhöhen.

Aktuelle Studien untersuchen den Effekt der anti-entzündlichen Therapie bei sogenannten EBV „naiven“, also noch nicht angesteckten CED Patienten. Für wie viele Patienten diese Untersuchungen und ab welchem Alter, also die so genannte Durchseuchungsrate, bei Kindern und Jugendlichen relevant sind ist aber nicht bekannt, und hier können Sie uns helfen.

Wir haben gesehen, dass Sie vor Ihrer Diagnose der CED noch keinen Kontakt mit dem EB-Virus hatten und wollen untersuchen ob es im Verlauf der Erkrankung bei Ihnen zu einem Kontakt mit dem Virus gekommen ist. Hierzu fragen wir Sie ob ggf. in einer anderen Klinik oder bei Ihrem Kinderarzt seit der Diagnose einer CED dieses Virus getestet wurde und/oder ob Sie sich bereit erklären würden diese Untersuchung im Rahmen der nächsten Routine Untersuchung durchführen zu lassen.

Wenn Sie einverstanden sind, bitten wir Sie auf Seite 6 Ihre Daten in das Einwilligungsformular einzutragen,

Postanschrift:
Lindwurmstraße 4 · D-80337 MünchenU-Bahnstation U3 / U6 Goetheplatz
Bus 58 Goetheplatz

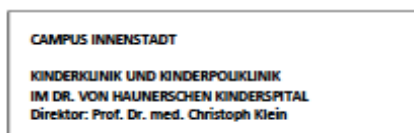
dieses zu unterschreiben und es uns anschließend zuzusenden. Zusätzlich würden wir uns für weitere Fragen gerne im Verlauf der kommenden 2 - 4 Wochen bei Ihnen telefonisch melden.

Wir bedanken uns herzlich für Ihre aktive Unterstützung die Therapie für Kinder mit CED immer sicherer und effektiver zu gestalten.

Vielen Dank für Ihr Interesse,

Mit freundlichen Grüßen

Jennifer Bachmann
Studienärztin



Klinikum der Universität München, Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunersches Kinderspital,
Lindwurmstr. 4,
80337 München

Studienleitung

Dr. med. Eberhard Lurz

Abteilung für Gastroenterologie & Hepatologie

Dr. med. Eberhard Lurz (Leiter)

Email: eberhard.lurz@med.uni-muenchen.de

Verantwortliche Studienärztin:

Jennifer Bachmann

Email: jennifer.bachmann@med.uni-muenchen.de

Patienteninformation und Einwilligungserklärung (Volljährige)

EBV Status bei pädiatrischen Patienten mit CED

Hintergrund und Ziele der Studie:

Der Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört zur Familie der Humanen Herpes Viren und ist bei über 90% der erwachsenen Bevölkerung nachweisbar. Im Kindes- und Jugendalter kommt es zu Kontakt mit diesem Virus und die Wahrscheinlichkeit diesen im Blut nachzuweisen steigt mit dem Alter. Die Erstinfektion mit dem Virus verläuft im Kindesalter meist unbemerkt. Bei Jugendlichen tritt die Infektion oft mit Fieber, Halsschmerzen und Lymphknotenschwellung auf und ist als Pfeiffersches Drüsenfieber oder Mononukleose bekannt. Eine EBV-Infektion kann nicht therapeutisch behandelt werden. Nach einer abgelaufenen Erstinfektion verbleibt der Virus lebenslang in immunologischen Gedächtniszellen (Abwehrzellen) und ist in andauernder Interaktion mit dem Immunsystem. In gesunden Menschen ist der Verlauf meist harmlos, doch bei Patienten mit einer Beeinträchtigung des Immunsystems kann es in sehr seltenen Fällen zur Entwicklung von EBV-assoziierten Zweiterkrankungen, wie z. B. Lymphkrebs kommen.

Wir wollen feststellen wie viele Kinder und Jugendliche aus unserer gastroenterologischen Ambulanz mit CED Hinweis auf eine frische oder abgelaufene Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus haben.

Warum können Sie an dieser Studie teilnehmen?

Sie sind an einer CED erkrankt und zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lag kein Hinweis auf einen Kontakt mit EBV vor, somit können wir Sie für diese Studie einschließen.

Was passiert, wenn Sie teilnehmen?

Ob es einen Hinweis auf einen Kontakt mit EBV gibt, kann man im Blut nachweisen. Im Rahmen einer Routine Blutentnahme bitten wir um Ihr Einverständnis einmalig ein extra Blutröhrchen (max. 2,5 ml) abzunehmen,

Seite 3 von 5

so dass für Sie durch diese Studie keine extra Belastung entsteht. Wir würden zudem aus Ihrer Krankenakte Daten über vorherige EBV-Bestimmungen und Therapien entnehmen.

Was sind die Vorteile bei Studienteilnahme?

Es ist möglich eine akute EBV-Infektion festzustellen, die gegebenenfalls zukünftige Therapieentscheidungen beeinflussen kann.

Gibt es Nachteile, wenn Sie an dieser Studie teilnehmen?

Zusätzliche Blutproben werden für Studienzwecke entnommen, jedoch ohne zusätzliche Blutentnahmen. Die Proben werden bei der Entnahme des Blutes für die klinische Routine mit abgenommen. Das zusätzliche Blutvolumen für Studienzwecke beträgt etwa 2,5 ml (ein Teelöffel) und wird Sie nicht belasten.

Müssen Sie an der Studie teilnehmen?

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Die Einwilligung kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückgezogen werden. Nachteile für die weitere Behandlung entstehen dadurch nicht.

Was passiert mit Ihren Daten?

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde gesammelt, gespeichert und pseudonymisiert, das bedeutet alle studienspezifischen Daten werden von Anfang an ohne Nennung von Namen und Geburtsdatum in verschlüsselter Form (dreistellige Nummer) verarbeitet und falls notwendig ausschließlich in verschlüsselter Form weitergegeben (z.B. an eine/n Statistiker/in zur Datenanalyse). Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die bis zum Zeitpunkt des Widerrufs pseudonymisiert gespeicherten Daten aus medizinischen Befunden sowie pseudonymisierten medizinischen Proben in irreversibel anonymisierter Form weiterverwendet. Das bedeutet, dass eine Zuordnung zu der Person, von der die Daten bzw. Proben stammen, dann nicht mehr möglich ist. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Dr. med. Eberhard Lurz (Studienleiter) und Jennifer Bachmann (Verantwortliche Studienärztin) sowie die Studienarbeiter der Abteilung für pädiatrische Gastroenterologie. Die Unterlagen werden bis zum Ende der Studie verschlossen in der gastroenterologischen Ambulanz der Kinderklinik aufbewahrt. Nach Beendigung der Studie werden die Proben vernichtet, es finden keinerlei weitere Untersuchungen statt. Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert („medizinische Gründe“) oder falls es zu Änderungen in der wissenschaftlichen Fragestellung kommt („wissenschaftliche Gründe“). Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Wenn Sie noch Fragen haben?

Bevor Sie sich entscheiden, ob Sie teilnehmen möchten, können Sie Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt alle Fragen stellen, die Sie zu der Studie haben.

Einwilligungserklärung zur Studie

EBV Status bei pädiatrischen Patienten mit CED

Ich habe den Inhalt der Aufklärung verstanden und erkläre mich ausdrücklich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden. Alle meine Fragen wurden verständlich und zu meiner vollsten Zufriedenheit beantwortet. Die aufgezeichneten Daten werden in verschlüsselter Form aufbewahrt und ausgewertet. Mir wurde zugesichert, dass personenbezogene Daten stets absolut vertraulich entsprechend des geltenden Datenschutzrechts behandelt werden und nicht in die Öffentlichkeit gelangen. Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Patient

Nachname:

Vorname:

Datum:

Unterschrift:

Telefonnummer/

E-Mail:

Vielen Dank, dass Sie an unserer Studie teilnehmen!

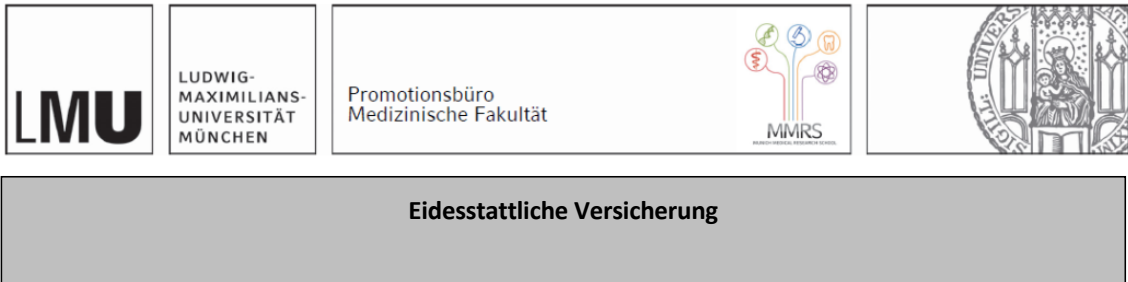
Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meine Dankbarkeit gegenüber meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Sibylle Koletzko und meinem Betreuer Herrn Dr. Eberhard Lurz zum Ausdruck bringen. Ich bin sehr dankbar für die Chance, diese Promotionsarbeit durchzuführen, die ich ohne ihre Unterstützung nicht realisieren hätte können. Ihre Unterstützung war nicht nur fachlich, sondern auch menschlich sehr wertvoll für mich und hat mich in meiner persönlichen Entwicklung bereichert.

Mein Dank gilt auch dem gesamten Team der Gastroenterologie am Dr. von Haunerschen Kinderspital. Sie haben mich liebevoll aufgenommen und mir stets mit Rat und Tat zur Seite gestanden. Ich bin sehr dankbar für die wertvolle Zusammenarbeit und die Unterstützung, die ich während meiner Zeit dort erfahren durfte.

Ich möchte auch meinem Ehemann Ralf meinen besonderen Dank aussprechen, der mich bedingungslos unterstützt und mir den Rücken gestärkt hat, insbesondere, seit unsere Tochter Sarah auf die Welt gekommen ist. Sie ist unsere kleine Kämpferin und ich bin dankbar für Ralfs Unterstützung, die es mir ermöglicht hat, meine Promotionsarbeit erfolgreich abzuschließen.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Bachmann, Jennifer
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Epstein-Barr-Virus Status bei Neudiagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung im Kindes- und Jugendalter und Serokonversion im Verlauf

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 17.10.2023
Ort, Datum

Jennifer Bachmann
Unterschrift Doktorandin bzw Doktorand

Publikationsliste

Bachmann J, Le Thi G, Brückner A, Kalteis AL, Schwerd T, Koletzko S, Lurz E. *Epstein–Barr Virus Prevalence at Diagnosis and Seroconversion during Follow-Up in Pediatric Inflammatory Bowel Disease*. *J Clin Med*. 6. November 2021;10(21):5187. <https://doi.org/10.3390/jcm10215187>.